

15  
2ej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUIMICA

**SINTESIS DE DERIVADOS DE LA  
PIRIMETAMINA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

**Q U I M I C O**

P R E S E N T A:

**HORACIO FLORES BORJA**



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

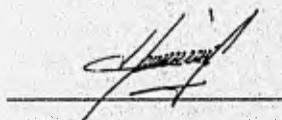
**Jurado asignado**

**Presidente:** Prof. Gustavo Alberto García de la Mora  
**Vocal:** Prof. María Cristina Rock Fernández  
**Secretario:** Prof. Carlos Rius Alonso  
**1er. suplente:** Prof. Ana Luisa Silva Portillo  
**2do. suplente:** Prof. Gustavo Avila Zárraga

**División de Estudios de Posgrado, lab. 208, Departamento de  
Química Orgánica, Facultad de Química, UNAM.**



**Dr. Carlos Rius Alonso**  
(asesor)



**Horacio Flores Borja**  
(sustentante)

## **DEDICADO**

---

**A MIS PADRES: JACOBO FLORES Y GALDINA BORJA**

**Por su apoyo, comprensión y paciencia. Sin ellos, ésto no hubiera sido posible.**

**A MIS HERMANOS: FABIAN, HUGO Y BETZABE**

**Por todo lo compartido.**

**A MONICA**

**Por su ayuda, su paciencia y su sonrisa que todo lo hizo más agradable.**

**AL Dr. CARLOS RIUS ALONSO**

**Por todo el apoyo desinteresado para la realización de éste trabajo y además por ser un excelente maestro y asesor pero sobre todo por ser una magnífica persona.**

**MI AGRADECIMIENTO A:**

**M.C. YOLANDA GONZALEZ QUEZADA**

**Q. ALEJANDRINA ACOSTA H.**

**Q.F.B. GRACIELA CHAVEZ B.**

**Q. MARISELA GUTIERREZ F.**

**Por su asesoría y la ayuda brindada en la realización de los espectros de RMN e IR.**

## CONTENIDO

	Pág.
Introducción	1
Antecedentes	7
Parte experimental	21
Resultados y discusión	37
Conclusiones	47
Bibliografía	48
Apéndice A	

## INTRODUCCION

La superficie de la Tierra es limitada<sup>1</sup>. Sus habitantes se han multiplicado rápidamente en los últimos 2 siglos y dadas nuestras limitaciones tecnológicas, el exceso en la población no puede ser llevado a otros planetas y no existe razón alguna para creer que se lleve a cabo una emigración fuera de la Tierra en el futuro inmediato. Por lo tanto debemos encontrar las formas necesarias para asegurar la sobrevivencia de la humanidad con lo que hay disponible en la Tierra. Una de esas formas es reducir el crecimiento poblacional.

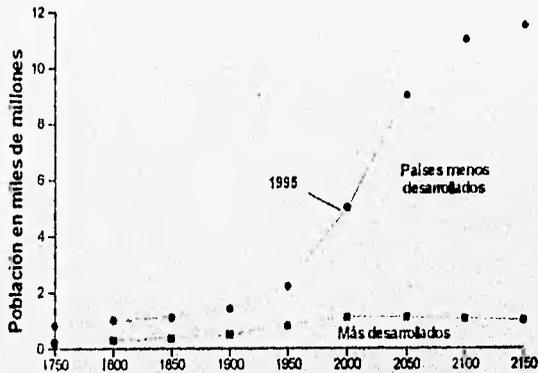
Al principio de la era Cristiana, la población mundial era de alrededor de 200 millones de personas teniendo un incremento poblacional del 0.35 por ciento, el cual permaneció estable hasta 1650 cuando había 500 millones de individuos. Es durante los 3 siguientes siglos cuando ocurrió un gran incremento. Después de la Segunda Guerra Mundial la población de los países en vías de desarrollo creció dramáticamente. Así después de millones de años con un crecimiento extremadamente lento, la población creció de una manera desmedida; mil millones de personas se agregaron a la población entre 1960 y 1975. (tabla 1)<sup>1</sup>

Año	Población en miles de millones	Tiempo necesario para duplicar la población	Promedio de crecimiento
1850	1	200 años	0.35 %
1930	2	80 años	0.87 %
1961	3	-----	-----
1976	4	46 años	1.61 %
1979	4.3	41 años	1.70 %
1983	4.7	39 años	1.80 %
1995	5.6	-----	-----

tabla1

En 1995, la población mundial se mantiene en torno a los 5.6 billones de habitantes y se pronostica que alcanzará los 6 billones para el cambio de siglo. La mayoría del incremento actual de la población, aproximadamente 90 millones de habitantes por año, se produce en los países en desarrollo. Según las

predicciones de la ONU, para el año 2025 la población mundial estará entre los 7,600 y los 9,000 millones de habitantes; en concreto, se considera que la cifra 8,300 millones será la más aproximada a la realidad. Bajo este escenario de pronósticos, la población mundial continuará creciendo a lo largo del siglo XXI (véase la gráfica 1).<sup>1b</sup>



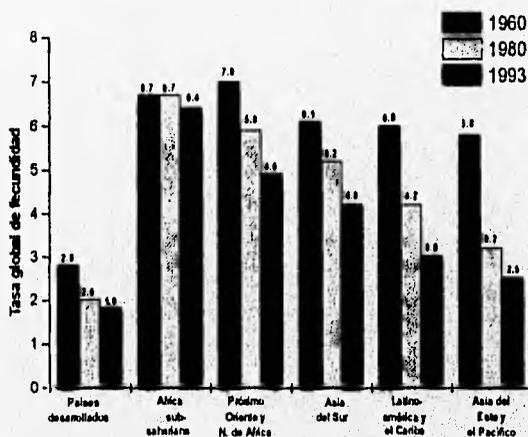
Graf. 1.-El crecimiento demográfico mundial, 1750-2150

¿Puede uno imaginarse 9,000 millones de personas en la Tierra para el 2025? Tomó 80 años al inicio del siglo agregar mil millones de personas a la población; hoy sólo toma 12 años agregar el mismo número. (tabla 2)<sup>1</sup>

Miles de millones de habitantes	Año	tiempo necesario para incrementar la población en mil millones	
1	1850	Cientos de años	
2	1930	80 años	
3	1960	30 años	
4	1975	18 años	
5	1987	12 años	
6	1996	9 años	Extrapolación para un promedio de crecimiento de 2% por año.
7	2004	8 años	
8	2011	7 años	

tabla 2

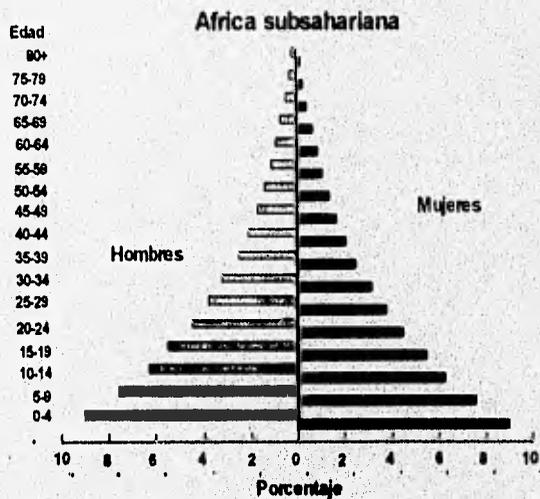
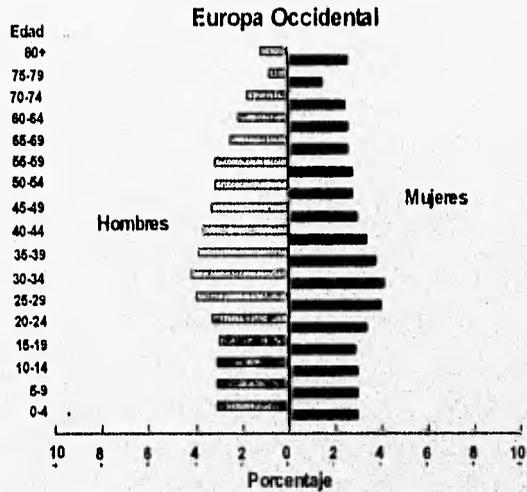
La necesidad de una anticoncepción efectiva es tan abrumadora como las estadísticas mencionadas. Actualmente, la tasa global de fecundidad, la cual indica el promedio de hijos que tiene cada mujer, ha descendido de 6,1 a principios de la década de 1960 a 3.6 en 1994 (4,2 nacimientos, si se excluye a China). Las tasas de fecundidad han descendido considerablemente en las últimas tres décadas en todas las regiones del mundo con excepción del Africa subsahariana (véase la gráfica 2).<sup>1b</sup>



Graf. 2.- Tasas de fecundidad de las principales regiones del mundo, 1960, 1980 y 1993.

Las tendencias demográficas actuales pueden mirarse ya sea con optimismo o con pesimismo. Se ha recorrido un largo camino en cuanto al descenso de la tasa de natalidad, pero aún queda mucho por hacer para que su número se estabilice porque a pesar del espectacular descenso en las tasas de fecundidad en los países en desarrollo, la población continúa creciendo. Actualmente hay más jóvenes en edad reproductiva que nunca anteriormente y, por lo tanto, incluso si cada pareja tiene hoy en día menos hijos que en las generaciones anteriores, el número total de niños nacidos será aún considerablemente más alto que en las pasadas décadas. En los países menos desarrollados como los

de Africa subsahariana, casi la mitad de la población está compuesta por niños comparada con la quinta parte de la población de muchas regiones desarrolladas (ver gráfica 3).<sup>1b</sup>



Graf. 3.- Las pirámides de población de Europa Occidental y del Africa subsahariana, 1995.

Hay una pregunta a la cual todos quisieramos una respuesta satisfactoria: ¿Cuanta gente puede vivir sobre la tierra y cual sería la calidad de su vida?

Los métodos anticonceptivos existentes tienen una serie de limitaciones, una de ellas es que estan enfocados para el control en la mujer; otros factores que influyen en el problema son: el analfabetismo, las supersticiones y los tabús. "La gente no está dispuesta a limitar sus familias simplemente porque un gobierno o alguna organización internacional piensa que lo deben hacer con el objeto de reducir el crecimiento de la población"<sup>1</sup>.

Por otro lado, una consecuencia del incremento de la población, el cual tiene profundas implicaciones de tipo social, es la explosión urbana. Podemos citar a la Ciudad de México como un ejemplo típico. La población de esta ciudad y sus alrededores excede los 20 millones de habitantes. Las reservas de agua están cerca de agotarse. Más de 4 millones de personas viven en pésimas condiciones sanitarias. Cualquiera que permanezca durante 24 horas en el centro de la Ciudad de México respira aire contaminado equivalente al humo de 2 cajetillas de cigarro por día. El smog generado provoca el hecho de sólo tener una visibilidad de 3 km., cuando hace 20 años era de 15 km. El nivel del ruido es muy alto y se debe principalmente a los más de 3.3 millones de coches y camiones que circulan además del tráfico en el aeropuerto donden suceden cientos de despegues y aterrizajes diariamente, esto produce problemas en los oídos y genera condiciones nerviosas incurables. Cerca del 50% de la industria mexicana esta concentrada en la ciudad. El tráfico, a veces incluyendo el transporte público está paralizado. Son muy frecuentes también los cortes de energía eléctrica y agua. Algunos reportes indican un 40-50% de desempleo, el cual se refleja en un alto índice de crímenes, tensión social y un clima general de inseguridad.

¿Cómo podemos planear el futuro de un país cuyo incremento en la población es de alrededor de 2.6% anual? y ¿Como se controla a una población que se

duplica en 27 años y de la cual más del 46% son menores de 15 años?. Este es el caso de México. Aquí se tienen algunas respuestas: se debe educar, diseminar información y enseñar los diferentes métodos anticonceptivos. Este plan requiere paciencia y perseverancia. Se deben respetar algunas costumbres sociales básicas y tener en cuenta las tradiciones religiosas y culturales. Los programas de investigación de nuevos anticonceptivos necesitan más ayuda y los resultados deben ser divulgados y publicados para que todo mundo esté informado.

El control de la fertilidad no es un problema que concierne exclusivamente a los países pobres. Realmente el suministro de comida es limitado, los recursos naturales son limitados, el espacio es limitado, la energía es limitada, las oportunidades de trabajo y el cuidado de la salud son limitados. Por lo tanto, la población también debe ser limitada.

Por todo lo anterior se requiere que una amplia gama de tecnologías anticonceptivas seguras y efectivas estén rápidamente disponibles. Afortunadamente, al menos en el mundo occidental, la idea de que la anticoncepción es responsabilidad de la mujer, está cambiando y con este cambio de actitud aunado al reciente progreso en el conocimiento de la fisiología reproductiva del hombre, ha comenzado una búsqueda intensiva de un agente anticonceptivo reversible para el hombre<sup>2</sup>.

El objetivo del presente trabajo fué la síntesis de algunos derivados de la Pirimetamina para ser evaluados como inhibidores de la maduración del esperma .

## ANTECEDENTES

### **a) Biológicos**

La Pirimetamina<sup>3,5</sup> (fig. 1) ha sido muy estudiada por presentar una gran variedad de actividades biológicas en el hombre. Principalmente se usa

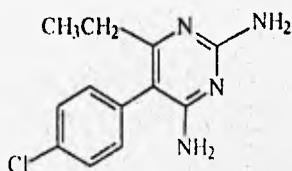


fig. 1

clínicamente para el control de la malaria. Se ha encontrado que es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, una enzima crítica en el metabolismo de los ácidos nucleicos y de crecimiento celular y ha mostrado una reducción reversible en la fertilidad de animales en laboratorio.<sup>2</sup> Por otro lado se ha observado que la sulfazalazina produce una reducción en el conteo de espermatozoides en el hombre y ejerce sus efectos también reduciendo la actividad de dihidrofolato reductasa. Otros estudios indican que la combinación de sulfametoxazol y trimetoprim (ambos medicamentos de uso muy común) causan un cambio en la morfología del espermatozoide con la consecuente reducción de la fertilidad en el hombre inhibiendo la misma enzima. Al ser estos medicamentos de uso común se cuenta con una gran cantidad de datos clínicos disponibles sobre su comportamiento y efectos secundarios y es un punto de partida promisorio para modificaciones químicas con la finalidad de encontrar agentes que inhiban la maduración del espermatozoide en el hombre de una forma más efectiva.

El descubrimiento que los medicamentos Pirimetamina y Dapsona podían inhibir completamente la fertilidad en ratas es muy novedoso. En la actualidad se están probando combinaciones de estos dos medicamentos para elucidar su mecanismo de acción.

No obstante que el uso de la Pirimetamina como regulador de la fertilidad es reciente, a continuación se presenta información disponible de experimentos llevados a cabo en ratas para tener una idea general de su comportamiento:

El porcentaje de machos fértiles se redujo de una manera directa a la dosis administrada, siendo infértiles aquellos que recibieron la dosis más alta de Pirimetamina<sup>2</sup>. (fig. 2)

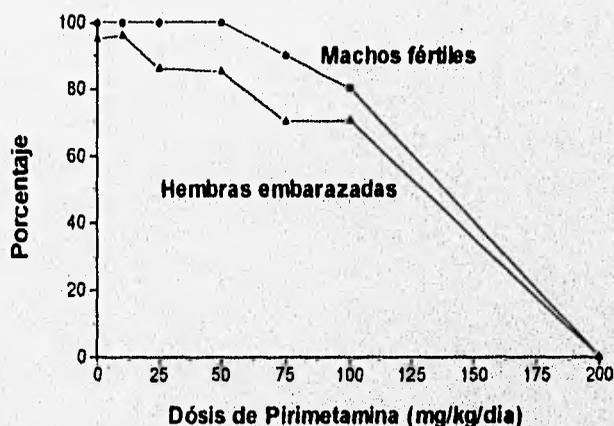


Fig. 2. Se muestra el porcentaje de los machos fértiles y las hembras embarazadas después de la administración de Pirimetamina a los machos a la dosis indicada durante 50 días.

Similarmente, el número actual de embarazos que ocurren (% de hembras embarazadas) fué también inversamente dependiente de la dosis de Pirimetamina administrada, con las dosis más altas no se presentaron embarazos en las hembras estudiadas.

Los resultados de este experimento mostraron que la pirimetamina comienza a mostrar el efecto de antifertilidad después de 33 días de administración, ocurriendo una casi completa infertilidad después de los 50 días (figura 3)<sup>2</sup>.

Solo una de 26 hembras quedó embarazada cuando fueron apareadas con machos que recibieron la droga durante 50 días. El tiempo en que ocurre el efecto antifertilidad de la pirimetamina indica que la interrupción espermatogénica ocurre durante etapas iniciales o medias de la espermatogénesis. El intervalo en el cual se obtiene la infertilidad con Pirimetamina (40 a 50 días) sugiere que este compuesto está actuando a la mitad de la espermatogénesis.

El número y movilidad de los espermias en los animales tratados fué inversamente proporcional a la dosis recibida. También disminuyeron el diámetro del tubo seminífero y los pesos epididimal y testicular de una manera dependiente a la dosis.

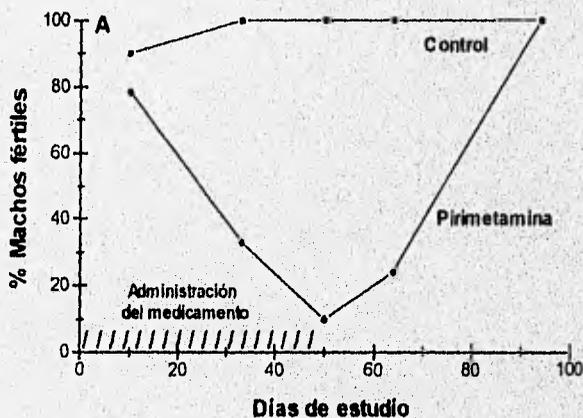


fig. 3 (A)

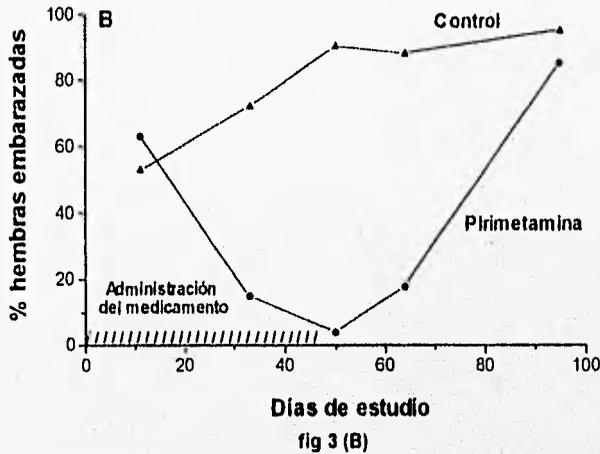


Fig. 3. (A) Muestra los cambios en la fertilidad de los machos que se tomaron como control y que recibieron solamente miel y durante la administración de Pirimetamina 200 mg/kg/día durante 50 días y durante un periodo de recuperación de 44 días después de la suspensión de la administración del medicamento. (B) Porcentaje de hembras embarazadas resultantes del apareamiento con los machos que se tomaron como control los cuales recibieron solamente miel y a los que se les administró la Pirimetamina 200 mg/kg/día durante 50 días seguido de un periodo de recuperación de 44 días después de la suspensión de la administración del medicamento.

Para ver si el efecto anticonceptivo de la Pirimetamina era o no reversible, se realizaron una serie de pruebas a diferentes intervalos una vez terminado el tratamiento con Pirimetamina. Después de 44 días de terminado el tratamiento, todos los animales regresaron a su estado normal de fertilidad con respecto al porcentaje de machos fértiles y hembras embarazadas.

**Pirimetamina-Dapsona.** Los resultados de las pruebas que se realizaron con la combinación de estos compuestos sugieren un fuerte sinergismo entre ambos hacia la esterilidad en los machos. Ambos parámetros de fertilidad (% de machos fértiles y % de hembras embarazadas) decreció de una manera dependiente de la dosis de Dapsona. (Ver figura 4)<sup>2</sup>

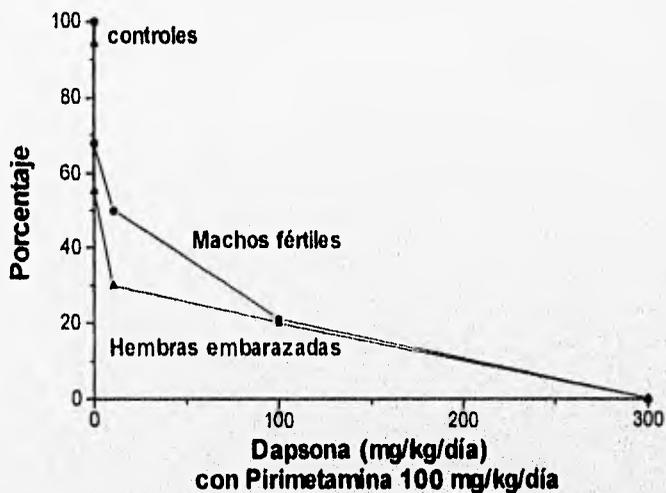


Fig 4. Porcentaje de machos fértiles y hembras embarazadas de las pruebas realizadas con Pirimetamina a 100 mg/kg/día en combinación con Dapsona a diferentes dosis.

Otros parámetros que muestran una reducción dependiente de la dosis de Dapsona (combinada con Pirimetamina) incluye la movilidad de los espermias, el peso de los testículos y el diámetro del tubulo seminifero. Por lo tanto, los cambios notados con la administración de una dosis sencilla de Pirimetamina combinada con dosis crecientes de Dapsona son muy probablemente causadas por la Pirimetamina con la Dapsona elevando el efecto de la primera sobre el sistema reproductivo de los machos.

Después de haber mencionado algunos de los datos que se tienen disponibles de acuerdo al comportamiento de la Pirimetamina en animales. Hablemos ahora de la parte química del tipo de compuestos que son los derivados de la Pirimetamina y también de los intermediarios involucrados para su obtención:

## **b) Químicos**

### **CETONAS**

Los estudios de la formación pirogenética de aldehídos y cetonas a través de técnicas de señales isotópicas han sido ampliados para la formación catalítica de cetonas<sup>6</sup>. El método de pasar vapores de ácido sobre un catalizador apropiado fué introducido por Squibb<sup>7</sup>, como un método alternativo para preparar acetona al pasar los vapores de ácido acético sobre piedra pómez impregnada de carbonato de bario. Posteriormente, se usaron mezclas de ácidos para preparar cetonas asimétricas y se emplearon otros catalizadores diferentes a carbonatos de bario y calcio.

La metilbencilcetona es preparada al pasar una solución de ácido fenilacético con un exceso de ácido acético a través de un tubo de sílica calentado a 400° C impregnada de óxido de torio, el rendimiento es mayor al 60%. La cetona hierve a 214° C y forma una semicarbazona la cual recristaliza de alcohol etílico en delgadas agujas que funden a 188° C<sup>8</sup>. Además la metil bencil cetona ha sido preparada al destilar una mezcla de sales de bario<sup>9</sup> o calcio<sup>10</sup> de los ácidos fenilacético y acético; y al calentar ácido fenilacético, acetato de sodio y anhídrido acético<sup>11</sup>.

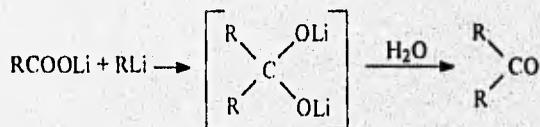
Hay muchas razones de gran interés para preparar las metilcetonas, por ejemplo para la posterior degradación oxidativa de acuerdo a Kraft<sup>12</sup>. Para la síntesis de la cetona Kraft usó la destilación de la sal de bario del ácido desconocido junto con acetato de bario. Sin embargo, los rendimientos a través de este método son generalmente bajos.

Se ha probado también, la acción de los compuestos de Grignard sobre los ácidos carboxílicos y sus derivados. Los derivados de ácidos teniendo un doble enlace en la posición- $\beta$ -y han presentado sin embargo algunas dificultades<sup>13</sup>.

En 1933, Gilman and van Ess<sup>14</sup> mostraron que la carbonación de fenillitio daba un rendimiento de 70% de benzofenona y nada de ácido benzóico el cual es el producto principal en la carbonación del correspondiente compuesto de magnesio. Ellos encontraron que la razón para el alto rendimiento de la cetona era la reactividad más alta del compuesto organo-litio. Si un compuesto aril-litio se le dejaba reaccionar con dióxido de carbono a temperaturas entre -50 y -80 °C ocurría la siguiente reacción:



A temperatura más alta (temperatura ambiente) se llevó a cabo otra reacción. A la sal de litio de (I) se le agregó una mol de aril-litio, y se obtuvo una sal de dilitio de un hidróximetano el cual después de la hidrólisis da una cetona de acuerdo con la siguiente reacción general.



Gilman and van Ess mostraron también que fué posible preparar cetonas mezcladas en una reacción análoga.

En información acerca de la preparación de sustancias relacionadas con la vitamina A, Arens and van Dorp<sup>15</sup> describen la preparación de la cetona C<sub>18</sub> por la acción del metillitio sobre β-litio del ácido crotonico. La reacción fué instantánea con un rendimiento superior al 90%. Se ha obtenido otra metil cetona con un rendimiento del 90-95% por la interacción de metillitio con cinamato de litio.

Hasta ahora solamente en un caso se ha hecho comparación entre el uso del ácido libre o su sal de litio: en el caso de la benzofenona Gilman and van Ess

han hecho dos síntesis. Una empezó con benzoato de litio, el cual se puso a reaccionar con una mol de fenillitio, y se encontró que daba un 70% de rendimiento de cetona y nada de alcohol terciario; el segundo experimento empezó con ácido benzóico y dos moles de fenillitio lo cual dió un rendimiento de 37.2% de cetona y 14.1% de trifenilcarbinol.

Se han llevado a cabo experimentos con ácido cinámico para comparar la diferencia en rendimiento cuando se utiliza el ácido libre o la sal de litio.

Reactivo	h	Rendimiento en %
Acido cinámico	-	77
Cinamato de litio	2	69
" "	6	79

Tabla 3. Rendimiento de metil cetona al poner a reflujo ácido cinámico / cinamato de litio con metillitio durante diversos intervalos de tiempo (h = horas)

Se observó que se obtuvieron rendimientos ligeramente más altos cuando se usa la sal de litio. Sin embargo, ya que las sales de litio en algunos casos son difíciles de obtener, las síntesis se llevan a cabo con el ácido libre.

Se llevo a cabo una serie de experimentos donde se puso a reaccionar metillitio con diferentes ácidos, los rendimientos de estas reacciones se muestran a continuación.

Acido	Rendimiento en %	Acido	Rendimiento en %
$\text{CH}_3\text{COOH}$	0	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	1
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	83	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$	82
$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2\text{COOH}$	16	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COOH}$	76
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOOH}$	77	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	100

tabla 4. Rendimientos de metil cetonas obtenidas en la reacción de metillitio con diferentes ácidos.

En conclusión podríamos decir que la preparación de metil cetonas a través de la acción de metililitio sobre ácidos carboxílicos generalmente da excelentes rendimientos.

## CETENAS

Previo a los estudios sobre la reacción de diseleniuro de carbono con compuestos orgánicos que contienen un grupo metileno reactivo se han estudiado las reacciones análogas con disulfuro de carbono, principalmente para familiarizarse con este tipo de reacción, usando una sustancia más fácilmente accesible y también para extender el material disponible<sup>16</sup>.

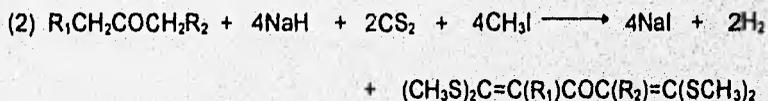
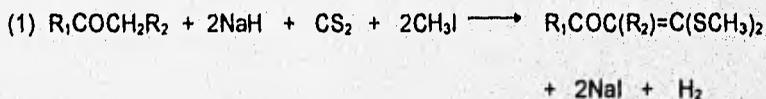
Los primeros intentos para preparar compuestos bien definidos a partir de reacciones de disulfuro de carbono con compuestos metileno activos presentaron grandes dificultades, y es solo en los tiempos más recientes que estas reacciones han sido estudiadas más extensamente. Las reacciones de cetonas con disulfuro de carbono han sido estudiadas muy cuidadosamente por Thuillier and Vialle<sup>17</sup>. Otros compuestos estudiados son nitrometano y 1-fenil-3-metil-5-pirazolano. Se han estudiado las reacciones de compuestos de todos estos tipos y también el ácido barbitúrico con disulfuro de carbono, así como la formación de compuestos heterocíclicos a partir de los 1,1-ditiolatos resultantes.

En muchos casos se encontró que era ventajoso llevar a cabo la reacción sin aislar el ditiolato. También se observó que dimetilformamida y dimetil sulfóxido son buenos disolventes en estos casos y cuando 2-metil-2-butanolato de sodio se usó como base todos los compuestos con un grupo metileno activo pudieron ser inducidos a reaccionar. Sin embargo, estos disolventes no son adecuados cuando se intenta aislar las sales.

Por otra parte, la reacción de disulfuro de carbono con aniones de compuestos que tienen dos grupos de electrones separados, como el

dietilmalonato y etilacetoacetato ha sido conocida por mucho tiempo y recientemente ha sido estudiada de una manera muy extensa. Las cetonas alifáticas menos activas reaccionan en varias etapas con disulfuro de carbono y yoduro de metilo en la presencia de varias bases para dar  $\alpha$ -ceto-cetena mercaptales<sup>16</sup>.

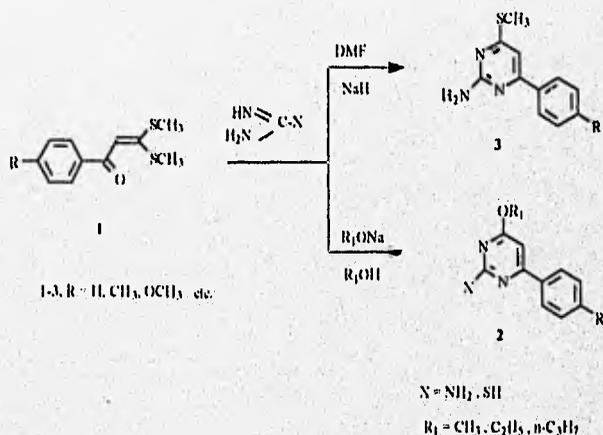
Se ha encontrado que esta serie de reacciones puede ser acortada con el uso de disulfuro de carbono-yoduro de metilo-hidruro de sodio, una nueva combinación que no había sido usada antes. La adición de una cetona a esta mezcla es una reacción rápida acompañada de que un grupo metileno es transformado a una cetena dimetil mercaptal. La reacción ocurre rápidamente con grupos metil y metilenos y los dos grupos de ambos lados de una cetona reaccionan simultáneamente.



Las cetonas-S,S-acetal<sup>19-22</sup> preparadas a través de la reacción de cetonas<sup>17,23,24</sup> o nitrilos<sup>16,25</sup> con disulfuro de carbono en la presencia de una base, seguida de una alquilación, se ha convertido en una materia de gran interés<sup>26,27</sup>. Aunque ha aparecido mucha información con respecto a su preparación y estudios estructurales<sup>28,29</sup>, la utilidad sintética de éstos intermediarios aún no ha sido explorada con profundidad<sup>30</sup>.

## PIRIMIDINAS

Se ha descrito que las  $\alpha$ -cetocetenas-S,S-acetal (**1**) sufren una fácil condensación con la guanidina y tiourea en la presencia de alcóxidos de sodio para dar 2-amino y 2-mercapto-4-alcóxi-6-aryl-pirimidinas (**2**) respectivamente, en una sola etapa y con rendimientos entre un 50 y un 90%. El reemplazo de 4-metiltilio por grupos alcóxi en éstas reacciones, ha sido confirmado a través de estudios espectroscópicos así como también utilizando diferentes alcoholes como disolventes. Además se ha mostrado que la reacción de **1** con guanidina en dimetilformamida caliente en la presencia de hidruro de sodio da 2-amino-4-metiltilio-6-aryl-pirimidinas **3** con rendimientos de 50-54%<sup>22</sup>.

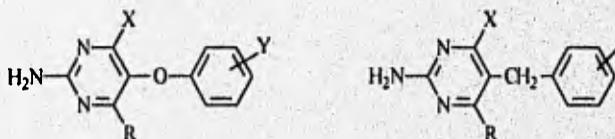


La síntesis de alcóxi-pirimidinas a partir de oxo-pirimidinas en medio básico posee algunas dificultades, ya que la alquilación puede tener lugar ya sea sobre el oxígeno o el nitrógeno básico. Esta dificultad es vencida a través de la conversión de las oxo-pirimidinas a los correspondientes cloro-derivados, los cuales reaccionan suavemente con alcóxidos para dar las alcóxi-pirimidinas deseadas. Sin embargo, la preparación de las cloro-pirimidinas a partir de los

correspondientes oxo-derivados, no siempre es una reacción suave. Además una dificultad práctica puede crecer cuando los  $pK_b$  de las cloro-pirimidinas estan cerca de la dialquilanilina (un medio que es generalmente usado en este tipo de reacciones) y la separación de los productos se convierte en un problema muy serio. Además, la conversión de oxo-pirimidinas a los correspondientes cloro-derivados en la presencia de un grupo libre -SH lleva a la dimerización de las pirimidinas.

Durante el estudio de una serie de pirimidinas como antagonistas de derivados de ácidos nucleicos, 2,4-diaminopirimidinas y sistemas condensados que contengan esta molécula, se encontró que generalmente interfieren con la utilización del ácido fólico por la *Lactobacillus casei*.

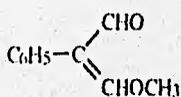
Se han llevado a cabo estudios de series de pirimidinas antimaláricas que consistían de una 2,4-diaminopirimidina y un núcleo aromático conectado en la posición 5 de la pirimidina a través de un átomo sencillo (carbono u oxígeno).



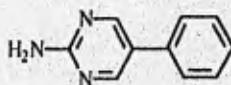
Esto fué de gran interés para determinar la necesidad de este átomo al eliminarlo completamente, es decir la preparación de 5-arylpirimidinas con o sin sustituyentes en la posición 6 de la pirimidina. La síntesis sistemática de los 2,4-diaminoderivados via 2-amino-4-hidroxi- y 2-amino-4-cloropirimidinas usados para otras diaminopirimidinas 5-sustituídas resultaron ser muy insatisfactorios. Aunque el 5-fenil y los meta y para cloro y bromo fenil derivados pudieron ser preparados a través de esta ruta, los rendimientos de las amino-hidróxipirimidinas fueron excepcionalmente pobres. Además falló completamente la condensación del éster y la guanidina con derivados fenil

orto- sustituidos, cuando el núcleo aromático fué sustituido por un grupo donador de electrones (*p*-metóxil) y con  $\alpha$ -fenil- $\beta$ -ceto ésteres. La última limitación fué considerada la más seria en vista de la marcada mejoría de la actividad antimalárica la cual puede ser obtenida en las series de fenilo y bencilo, por la introducción de un grupo alquilo (metilo) dentro de la posición 6 de la pirimidina. La importancia de los derivados deseados fué enfatizada cuando se encontró que la 2,4-diamino-5-*p*-cloro fenilpirimidina es un antimalárico altamente activo.

La condensación de un acilfenilacetronitrilo con guanidina eliminaría muchas etapas en la preparación de 2,4-diaminopirimidinas. Sin embargo, ni cianodesoxibenzoína ni muchos otros  $\alpha$ -acilfenilacetronitrilos bajo una gran variedad de condiciones dió una 2,4-diaminopirimidina. Pareció ser probable que el alto grado de enolización y la acidéz de estos  $\beta$ -carbonil derivados fué fundamentalmente responsable para que fallara la condensación. Rupe ha vencido esta dificultad con fenilmalondialdehído (hidroximetilfenacetaldéhído) al condensar la guanidina con el eter enólico (I) para dar 2-amino-5-fenilpirimidina (II).



I

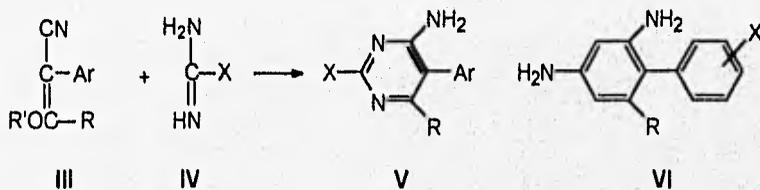


II

Fallaron los intentos para preparar etoximetilfenilacetronitrilo a través de la condensación de fenilacetronitrilo con ortoformato de etilo. Sin embargo, parece probable de acuerdo al trabajo de Arndt junto con el de Wislicenus que el eter enólico deseado podría ser obtenido al hacer reaccionar  $\alpha$ -acilfenilacetronitrilos con diazometano. Por otro lado, se esperaría que otros agentes alquilantes dieran principalmente la alquilación sobre el átomo de carbón  $\alpha$ . Como se muestra abajo, los productos de la reacción de diazometano con  $\alpha$ -

acilfenilacetónitrilos se condensan con la guanidina para dar 5-aril-2,4-diaminopirimidinas en excelentes rendimientos.

La condensación de  $\beta$ -alcoxi- $\alpha$ -arilacrilonitrilos (III) con guanidina (IV, X = NH<sub>2</sub>) o amidinas (IV, X=H,arilo o alquilo) es un nuevo método general para la preparación de 4- amino-5-aril pirimidinas.



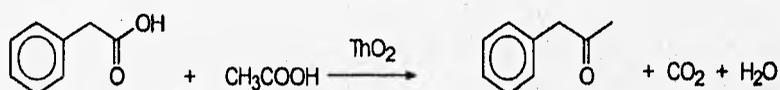
Posiblemente el resultado más importante es que ésta reacción permite la preparación de 5-arilpirimidinas sustituidas por un gran número de grupos en la posición 6 (VI, R = alquil, aril o heteroaril).

La reacción procede satisfactoriamente con guanidina, etilguanidina y una variedad de amidinas que incluyen acetamidina, benzamidina, *p*-toluamidina y formamidina, pero no condensan la pseudotiourea y la tiourea<sup>3</sup>.

## DESARROLLO EXPERIMENTAL

### a) Obtención de 3,4-Diclorofenil metil cetona con óxido de torio

Para probar la técnica de formación de metil cetonas se llevó a cabo la siguiente reacción piloto usando como materia prima el ácido fenilacético.



#### Preparación del catalizador:

Se disolvieron 20 gr. de nitrato de torio en 50 ml. de H<sub>2</sub>O, esta solución se vertió sobre pequeños trozos de piedra pómez, los cuales se habían lavado previamente con ácido nítrico concentrado y después con agua destilada caliente. Una vez realizado lo anterior, se calentó a sequedad agitando constantemente para lograr que se impregnara de una manera uniforme el nitrato de torio en las piedras que sirven como soporte para el catalizador. Posteriormente, las piedras se colocaron en una cápsula de porcelana y se calentaron directamente con un mechero para quitar durante la ignición de las mismas todos los óxidos de nitrógeno. En la práctica, ésto se observó al desprenderse unos vapores cafes amarillentos los cuales en un principio fueron muy abundantes y paulatinamente fué siendo menor la emisión de dichos vapores hasta que desaparecieron completamente; cabe señalar que a pesar de la ausencia de vapores se siguió calentando por espacio de 20 min. para asegurarnos de la desaparición total de estos. Finalmente las piedras quedaron de un color blanquizco, que es el óxido de torio con lo cual se tiene listo el catalizador.

La reacción se llevó a cabo en un aparato como se muestra en la fig 5. A-A es un tubo Pyrex de reacción al cual se le adaptó un codo B que sostenía un

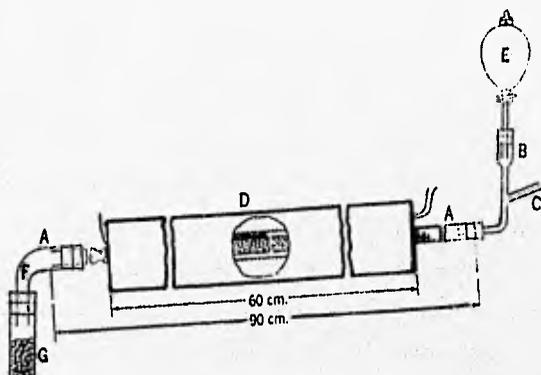


fig. 5

embudo de adición D y además contaba con un brazo adicional C por donde entraba la corriente de  $N_2$ . El centro del tubo se llenó con las piedras que contenían el catalizador de torio y también se cubrió con fibra de vidrio para producir una temperatura uniforme a lo largo de éste. El tubo fué colocado en un horno cilíndrico D calentado eléctricamente el cual se inclina ligeramente. La parte más baja del tubo de reacción está conectada a través de un adaptador F a un matraz bola de dos bocas donde se colocó un refrigerante y en la parte más alta de éste una manguera que iba a dar a la campana.

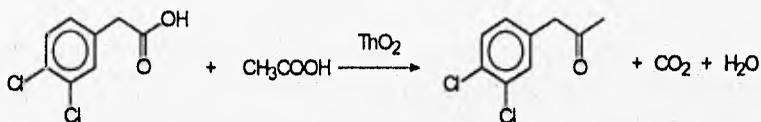
Ya con el sistema montado, se calentó el horno hasta  $450\text{ }^\circ\text{C}$ , haciendo pasar una corriente de  $N_2$  para eliminar el oxígeno. El calentamiento duró aproximadamente 2.5 horas. Después de lo anterior se fue agregando lentamente una solución de 1.0099 gr. de ácido fenilacético y 2 ml. de ácido acético que previamente se habían colocado en el embudo de adición. Al ir adicionando la solución, en la parte final del tubo de reacción se observó la salida de vapores los cuales se fueron condensando en el matraz sumergido en un baño de hielo seco-acetona, aquí es importante señalar que el flujo de  $N_2$  se mantuvo constante durante toda la reacción para tener los vapores en movimiento. Al terminar la adición de la solución se inyectó 1 ml. más de ácido

acético al embudo de adición para meterlo poco a poco al sistema y de esta manera asegurarnos que todo el producto saliera. Se dejó enfriar el sistema hasta temperatura ambiente manteniendo siempre la corriente de  $N_2$ . Una vez que el sistema alcanzó la temperatura ambiente, al condensado se le agregaron 10 ml de agua aproximadamente y unas gotas de una solución de NaOH al 50% para alcalinizar la mezcla de reacción, esto con el objeto de facilitar la separación. Una vez que se alcaliniza la solución, se vierte en un embudo de separación y el producto se extrae con tres fracciones de 10ml de cloruro de metileno, se juntan las fases orgánicas y se lavan con agua, más tarde se seca con sulfato de sodio y finalmente se evapora el disolvente para obtener el producto de reacción. El producto se purificó por cromatografía en columna. Rendimiento 35.3%. IR (película):  $1714\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

Se llevó a cabo una nueva reacción para lo cual se calentó el sistema a 430-450 °C con el objeto de regenerar el catalizador, previamente al tubo que contenía éste se le agregaron 50 ml. de acetato de etilo para lavarlo y así poder eliminar cualquier traza de producto o subproductos que pudieron quedar adheridos al catalizador.

Teniendo nuevamente listo el sistema se realizó otra prueba con el ácido fenilacético para probar una vez más la efectividad del catalizador y del equipo en general, a esta le llamaremos prueba 2. Se trabajó con 0.9257 gr. de ácido fenilacético y 2 ml. de ácido acético, se siguió todo el procedimiento antes señalado para la prueba 1. Igualmente terminada la adición se agrega un poco más de ácido acético para permitir que la mayor parte del producto salga. Se deja enfriar el sistema manteniendo la corriente de nitrógeno para después dar el tratamiento antes mencionado al condensado. Para esta segunda reacción se obtuvo un rendimiento 39.8%.

Una vez obtenidos los parámetros para la reacción se procedió a realizarla con la materia prima correcta que fué ácido 3,4-Diclorofenilacético:



Una vez montado el equipo se lavó y regeneró el catalizador para poder reutilizarlo y el procedimiento que se siguió fué exactamente el mismo que para las dos primeras reacciones.

Se realizaron en total 3 pruebas de esta reacción (tabla 5).

Prueba	Ac. 3,4-Diclorofenilacético	Ac. acético	Temp. (°C)	Rend. (%)
I	$4.8970 \times 10^{-3}$	2.5	450	32.4
II	$9.7800 \times 10^{-3}$	5.0	450	45.2
III	$3.8500 \times 10^{-2}$	20.0	450	50.6

Tabla 5.- Muestra la cantidad de materia prima (ác. 3,4-diclorofenilacético y ác. acético), temperatura y rendimiento para cada una de las pruebas para la obtención de 3,4-diclorofenil metil cetona.

En las diferentes pruebas, el tiempo que duró la adición de la solución de ácidos se fué incrementando a medida que aumentaba la cantidad de éstos, es importante señalar que siempre se hizo de una manera muy lenta dejando caer gota por gota. IR (película):  $1720 \text{ cm}^{-1}$  (C=O). RMN-<sup>1</sup>H(CDCI<sub>3</sub>):  $\delta$  2.05 (s, -CH<sub>3</sub>), 3.55 (s, -CH<sub>2</sub>-), 6.95 (dd, H<sup>b</sup> J<sub>BC</sub>=8 Hz y J<sub>BA</sub>=2 Hz), 7.2 (d, H<sup>a</sup> J<sub>AB</sub>=2 Hz), 7.3 (H<sup>c</sup> J<sub>CB</sub>=8 Hz).

b) Obtención de 3,4-Diclorofenil metil cetona con metil litio.

Otra forma de obtener la metil cetona necesaria para nuestros estudios fué:



Se disuelven 0.3 mol de ácido 3,4-Diclorofenilacético en 50 ml de éter en un matraz de 2 bocas por el cual se pasa una corriente de nitrógeno durante 5 minutos. Después se agregó .06 - .07 mol de una solución etérea de metil litio cuya concentración era de 1.3M. Una vez terminada la adición, algunas veces el precipitado se disuelve y se obtiene una solución débilmente opalescente, si es necesario se pone a reflujo de 10 a 30 minutos para terminar la reacción. Cuando la mezcla ha alcanzado la temperatura ambiente, se agrega agua lentamente; de esta manera se destruye el exceso de metil litio y se forma el hidroxido de litio a partir de la sal de dilitio intermedia del hidroximetano. La fase acuosa, la cual contiene la sal de litio del ácido que no reaccionó se separó y la fase etérea se lavó 3 veces con la mitad de volumen de agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó finalmente el disolvente para obtener el producto.

De esta reacción también se llevaron a cabo diferentes pruebas. Ver (tabla 6).

Las diferentes cantidades de cetona obtenida se recolectaron para más tarde purificarse por cromatografía en columna.

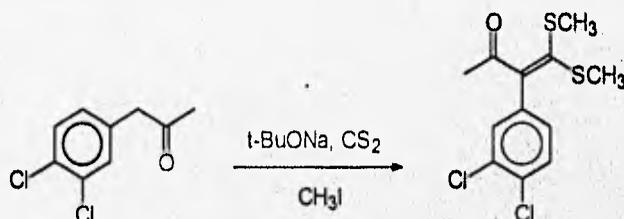
### CONDICIONES DE REACCION

Prueba	Ac. 3,4-Diclorofenilacético (mol)	Metilitio 1.3M (ml)	Eter (ml)	Reflujo (min)	Rend. (%)
I	$4.8685 \times 10^{-3}$	8.0	25.0	30.0	45.45
II	$2.4400 \times 10^{-2}$	39.6	115.0	30.0	60.11
III	$4.8700 \times 10^{-2}$	80.0	240.0	30.0	57.70
IV	$2.4400 \times 10^{-2}$	40.0	80.0	30.0	49.58
V	$2.4400 \times 10^{-2}$	39.5	100.0	30.0	41.27
VI	$4.8800 \times 10^{-2}$	80.0	180.0	30.0	52.70
VII	$1.2200 \times 10^{-1}$	198.0	250.0	30.0	53.42

**Tabla 6.- Muestra las cantidades de materia prima, disolvente, tiempo de reflujo y rendimiento para las diferentes pruebas de obtención de 3,4-diclorofenil metil cetona.**

c) Obtención de la cetena-S,S-acetal, (1,1-Bis(metilio)-2-acetil-2-(2,4-diclorofenil) etileno).

Una vez purificada la cetona, se llevó a cabo la reacción para formar nuestro siguiente intermediario.



Una mezcla de 3,4-Diclorofenilmetilcetona ( $1.5 \times 10^{-3}$  moles) y disulfuro de carbono ( $1.5 \times 10^{-3}$  moles) se agregó a una suspensión fría y agitada de tertbutoxido de sodio ( $3.0 \times 10^{-3}$  moles) en tolueno seco (7.5 ml.) y DMF (5 ml.) y la mezcla de reacción se dejó durante 4 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo se agregó yoduro de metilo ( $3 \times 10^{-3}$  moles) gradualmente agitando y enfriando la mezcla ya que se lleva a cabo una reacción exotérmica y se dejó durante 4 horas a temperatura ambiente, agitando ocasionalmente. Después se pone a reflujo durante 3 horas. La mezcla se vacía sobre 30gr de hielo picado y se separa del tolueno. La fase acuosa se extrae con 3 porciones de 25 ml. de tolueno seco y los extractos combinados se lavan con 2 porciones de 25 ml. de agua, se secan con sulfato de sodio y se remueve el disolvente por destilación para de esta manera, obtener el producto final. Rendimiento 45.78%. IR (película):  $1690 \text{ cm}^{-1}$  (C=O),  $1650 \text{ cm}^{-1}$  (C=C). RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.2 (s, (S-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.38 (s, -CH<sub>3</sub>), 7.1 (dd, H<sup>b</sup> J<sub>BC</sub>=8 Hz y J<sub>BA</sub>=2 Hz), 7.36 (d, H<sup>a</sup> J<sub>AB</sub>=2 Hz) y 7.41 ppm (H<sup>c</sup> J<sub>CB</sub>=8 Hz).

El terbutóxido de sodio se formó con  $3 \times 10^{-3}$  moles de sodio y  $3 \times 10^{-3}$  moles de terbutanol, colocándolos en un matraz bola adaptando una atmósfera de nitrógeno en el sistema para evitar cualquier traza de humedad que pudiera afectar la reacción. Si el sodio tarda mucho en disolverse, se agrega un poco más de terbutanol y se pone en un baño de agua a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Se realizaron diferentes pruebas más modificando algunas condiciones:

### PRUEBA 2

- 3,4-Diclorofenil metil cetona  $2.0 \times 10^{-3}$  moles
- disulfuro de carbono  $2.0 \times 10^{-3}$  moles
- sodio  $4.0 \times 10^{-3}$  moles y terbutanol 4 ml. (para formar el terbutóxido de sodio)
- tolueno seco 10 ml.
- DMF 6 ml.
- yoduro de metilo  $4.0 \times 10^{-3}$  moles
- 30 gr. de hielo picado
- 3 porciones de 25 ml. de tolueno seco (para realizar la extracción)
- 2 porciones de 25 ml. de agua (para lavar el producto)

En esta prueba, después de agregar la mezcla de cetona y disulfuro de carbono al terbutóxido de sodio, se agitó durante 4.5 horas a temperatura ambiente y después se agregó el yoduro de metilo, esta solución se dejó agitando durante 18 horas y más tarde se puso a reflujo durante 4 horas. Rendimiento 42.25%

El terbutóxido de sodio se formó de la misma manera que la prueba 1.

### PRUEBA 3

- 3,4-Diclorofenil metil cetona.  $2.55 \times 10^{-3}$  moles
- disulfuro de carbono.  $2.55 \times 10^{-3}$  moles
- sodio  $5.1 \times 10^{-3}$  moles y terbutanol 7 ml. (para formar el terbutóxido de sodio)

- tolueno seco 15 ml.
- DMF 10 ml.
- yoduro de metilo  $5.1 \times 10^{-3}$  moles
- 10 gr de hielo picado
- 3 porciones de 30 ml. de tolueno seco (para realizar la extracción)
- 2 porciones de 30 ml. de agua (para lavar el producto)

Después de agregar la mezcla de cetona y disulfuro de carbono al terbutóxido de sodio, se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y después se agregó el yoduro de metilo, esta solución se dejó agitando durante 14 horas y más tarde se puso a reflujo durante 3 horas. Rendimiento 36.83%

El terbutóxido de sodio se preparó igual que las veces anteriores.

#### **PRUEBA 4**

- 3,4-Diclorofenil metil cetona  $3.5 \times 10^{-2}$  moles
- disulfuro de carbono.  $3.5 \times 10^{-2}$  moles
- sodio  $7.0 \times 10^{-2}$  moles y terbutanol 75 ml. (para formar el terbutóxido de sodio)
- tolueno seco 50 ml.
- DMF 35 ml.
- yoduro de metilo  $7.0 \times 10^{-2}$  moles
- 30 gr de hielo picado
- 4 porciones de 50 ml. de tolueno seco (para realizar la extracción)
- 3 porciones de 50 ml. de agua (para lavar el producto)

Después de agregar la mezcla de cetona y disulfuro de carbono al terbutóxido de sodio, la mezcla se dejó agitando durante 4 horas y se agregó el yoduro de metilo dejando otras 4 horas a temperatura ambiente; más tarde se puso a reflujo durante 2.5 horas. Rendimiento 29.22%

### PRUEBA 5

- 3,4-Diclorofenil metil cetona  $2.46 \times 10^{-3}$  moles
- disulfuro de carbono  $2.46 \times 10^{-3}$  moles
- sodio  $4.92 \times 10^{-3}$  moles y terbutanol 6 ml. (para formar el terbutóxido de sodio)
- benceno 10 ml.
- DMF 7 ml.
- yoduro de metilo  $4.92 \times 10^{-3}$  moles
- 10 gr de hielo picado
- 3 porciones de 25 ml. de acetato de etilo (para realizar la extracción)
- 3 porciones de 25 ml. de agua (para lavar el producto)

Como se ve en esta ocasión se utilizó benceno en lugar de tolueno, después de agregar la mezcla de cetona y disulfuro de carbono se dejó durante 4 hr., luego se agregó el yoduro de metilo, nuevamente se dejaron pasar 4 hr. y se puso a reflujo con un baño de agua durante 3 hr. Rendimiento 48.72%

### PRUEBA 6

- 3,4-Diclorofenil metil cetona  $2.29 \times 10^{-2}$  moles
- disulfuro de carbono  $2.29 \times 10^{-2}$  moles
- NaH  $4.58 \times 10^{-2}$  moles de una dispersión en aceite mineral al 60% y terbutanol 45 ml. (para formar el terbutóxido de sodio)
- benceno 50 ml.
- DMF 33 ml.
- yoduro de metilo  $4.58 \times 10^{-2}$  moles
- 25 gr. de hielo picado
- 4 porciones de 50 ml. de tolueno seco (para realizar la extracción)
- 3 porciones de 30 ml. de agua (para lavar el producto)

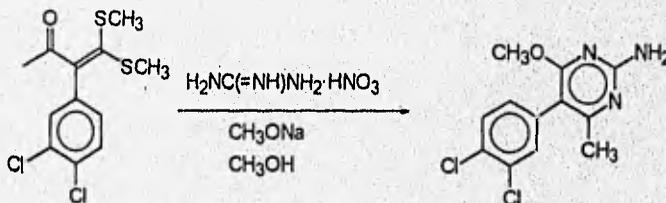
Se siguió el mismo procedimiento que la vez anterior solo que en esta ocasión se utilizó una dispersión de NaH en aceite mineral al 60%. Rendimiento 35.03%.

## PRUEBA 7

- 3,4-Diclorofenil metil cetona  $3.36 \times 10^{-2}$  moles
- disulfuro de carbono.  $3.36 \times 10^{-2}$  moles
- sodio  $6.72 \times 10^{-2}$  moles y terbutanol ml. (para formar el terbutóxido de sodio)
- benceno 20 ml.
- DMF 13.5 ml.
- yoduro de metilo  $6.72 \times 10^{-2}$  moles
- 30 gr. de hielo picado
- 4 porciones de 50 ml. de tolueno seco (para realizar la extracción)
- 3 porciones de 50 ml. de agua (para lavar el producto)

En esta ocasión, después de agregar la mezcla de cetona y disulfuro de carbono, se dejó durante 4 hr, se enfrió y se agregó el yoduro de metilo, se dejó a temperatura ambiente durante 14 hr. y después se puso a reflujo durante 3 hr. Rendimiento 50.60%.

d) Obtención de la alcoxipirimidina, 2-amino-4-metóxi-5-(3,4-diclorofenil)-6-metil-pirimidina.



A una solución de metóxido de sodio (preparado al disolver  $1.14 \times 10^{-3}$  moles de sodio en 8 ml. de metanol) se agregó  $5.7 \times 10^{-4}$  moles de nitrato de guanidina y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se agregó  $5.7 \times 10^{-4}$  moles de cetona-S,S-acetal, se puso a reflujo durante 8-10 hr. Se destiló el disolvente a

presión reducida. Se dejó enfriar un poco la mezcla de reacción y se vertió sobre 10 gr. de hielo aproximadamente; la solución se puso en un embudo de separación y se hicieron 4 extracciones de 10 ml. de acetato de etilo, se juntaron las fracciones y se lavaron con 2 porciones de 15 ml. de agua, finalmente se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto final se purificó por cromatografía en columna. Rendimiento 19.60%. IR (KBr): 3328, 3162 y 1653  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.2 (s,  $-\text{CH}_3$ ), 3.9 (s,  $-\text{OCH}_3$ ), 5.28 (s,  $\text{NH}_2$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )), 7.12 (dd,  $^{\text{H}} J_{\text{BC}}=8$  Hz y  $J_{\text{BA}}=2$  Hz), 7.39 (d,  $^{\text{H}} J_{\text{AB}}=2$  Hz) y 7.55 ppm ( $^{\text{H}} J_{\text{CB}}=8$  Hz).

### PRUEBA 2

- $1.173 \times 10^{-3}$  moles de sodio y 5 ml de metanol (para formar el alcóxido).
- $5.86 \times 10^{-4}$  moles de cetena-S,S-acetal
- $5.86 \times 10^{-4}$  moles de nitrato de guanidina
- 15 ml. de agua fría (donde se vertió la mezcla de reacción)
- 4 extracciones de 15 ml. de cloruro de metileno
- 3 porciones de 15 ml. de agua para lavar el producto

Se puso un ligero exceso en la cantidad de sodio y después de agregar la cantidad requerida de nitrato de guanidina se agitó durante 15 min., se agregó la cetena-S,S-acetal y se puso a reflujo durante 18 hr. aproximadamente; en esta ocasión, se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción antes de vertirse sobre el agua fría. Rendimiento 29.85%.

### PRUEBA 3

- $1.25 \times 10^{-2}$  moles de sodio y 25 ml. de metanol (para formar el alcóxido).
- $6.26 \times 10^{-3}$  moles de cetena-S,S-acetal
- $6.26 \times 10^{-3}$  moles de nitrato de guanidina
- 40 ml. de agua fría (donde se vertió la mezcla de reacción)
- 4 extracciones de 30 ml. de cloruro de metileno

- 3 porciones de 25 ml. de agua para lavar el producto

En este caso, se siguió el mismo procedimiento que en la prueba anterior.

Rendimiento 26.45%.

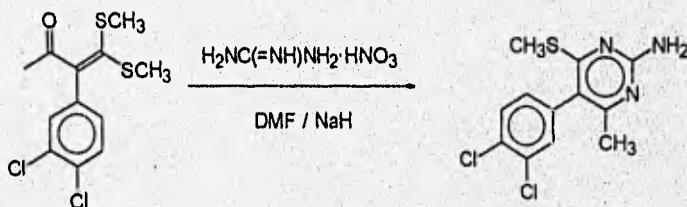
#### PRUEBA 4

- $1.75 \times 10^{-3}$  moles de sodio y 25 ml de metanol (para formar el alcóxido)
- $8.75 \times 10^{-4}$  moles de cetena-S,S-acetal
- $8.75 \times 10^{-4}$  moles de nitrato de guanidina
- 20 ml. de agua fría (donde se vertió la mezcla de reacción)
- 4 extracciones de 15 ml. de cloruro de metileno
- 3 porciones de 15 ml. de agua para lavar el producto

En este caso, se siguió el mismo procedimiento que en la prueba anterior.

Rendimiento 25.36%.

- e) Obtención del segundo producto final, la metiltiopirimidina, 2-amino-4-metil-5-(3,4-diclorofenil)-6-metil-pirimidina.



Una mezcla de cetena-S,S-acetal ( $1.7 \times 10^{-2}$  moles) y clorhidrato de guanidina ( $1.7 \times 10^{-2}$  moles) se agregó a una suspensión de NaH ( $4.25 \times 10^{-2}$  moles) en benceno (100 ml.) y DMF (5 ml.), la reacción se agitó y se puso a reflujo durante 15 hr. Se paró la reacción, se destiló el exceso de disolvente y la mezcla se vertió sobre 30 ml de agua fría; la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno, se juntaron dichas fracciones orgánicas para lavarse con agua, se secó con

sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía en columna. Rendimiento 12.0%. IR (KBr): 3298, 3138 y 1638  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.03 (s,  $-\text{SCH}_3$ ), 2.38 (s,  $-\text{CH}_3$ ), 5.05 (s,  $\text{NH}_2$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )), 7.0 (dd,  $\text{H}^b$   $J_{\text{BC}}=8$  Hz y  $J_{\text{BA}}=2$  Hz), 7.27 (d,  $\text{H}^a$   $J_{\text{AB}}=2$  Hz) y 7.45 ppm ( $\text{H}^c$   $J_{\text{CB}}=8$  Hz).

En esta reacción se utilizó una dispersión de NaH en aceite mineral con una concentración del 60%; se lavó previamente con benceno para quitar el aceite.

### PRUEBA 2

- Cetena-S,S-acetal  $6.514 \times 10^{-4}$  moles
- Nitrato de guanidina  $6.514 \times 10^{-4}$  moles
- Hidruro de sodio  $1.63 \times 10^{-3}$  moles (en esta ocasión se utilizó una dispersión de NaH en aceite mineral al 60%, la cual se lavó previamente con tolueno).
- Tolueno 20 ml.
- DMF 2 ml.
- Agua fría 15 ml. (donde se vertió la mezcla de reacción)
- Cloruro de metileno (4 fracciones de 15 ml. para realizar las extracciones)
- 3 porciones de agua de 15 ml. para lavar el producto

En esta ocasión el reflujo duró 20 hr. Rendimiento 10.13%.

### PRUEBA 3

- Cetena-S,S-acetal  $6.6 \times 10^{-3}$  moles
- Nitrato de guanidina  $6.6 \times 10^{-3}$  moles
- Hidruro de sodio  $1.65 \times 10^{-2}$  moles (en esta ocasión se utilizó una dispersión de NaH en aceite mineral al 60%, la cual se lavó previamente con tolueno).
- Benceno 50 ml.
- DMF 3 ml.
- Agua fría 20 ml. (donde se vertió la mezcla de reacción)
- Cloruro de metileno (4 fracciones de 15 ml. para realizar las extracciones)

- 3 porciones de agua de 10 ml. para lavar el producto

Se siguió el mismo procedimiento, el reflujo duró 16 hr. Rendimiento 20.40%.

#### PRUEBA 4

- Cetena-S,S-acetal  $8.02 \times 10^{-3}$  moles
- Nitrato de guanidina  $8.02 \times 10^{-3}$  moles
- Hidruro de sodio  $3.2 \times 10^{-2}$  moles (en esta ocasión se utilizó una dispersión de NaH en aceite mineral al 60%, la cual se lavó previamente con tolueno).
- Benceno 50 ml.
- DMF 3 ml.
- Agua fría 15 ml. (donde se vertió la mezcla de reacción)
- Cloruro de metileno (5 fracciones de 20 ml. para realizar las extracciones)
- 3 porciones de agua de 15 ml. para lavar el producto

Se siguió el mismo procedimiento; el reflujo duró 18 hr. Hubo un cambio en la cantidad de NaH ya que en las reacciones anteriores utilizabamos 2.5 equivalentes por un equivalente de cetena y en esta ocasión se utilizaron 4 equivalentes de NaH. Rendimiento 18.50%.

En las reacciones anteriores, los productos se purificaron a través de columnas de sílica gel la cual se regeneró de una que ya había sido previamente utilizada. El procedimiento para regenerar la sílica gel es el siguiente:

100 gramos de sílica gel usada se lavan con 150 ml. de acetona, se decanta la acetona y se añade otra porción igual, se juntan las porciones de acetona para destilarla mas adelante y volverla a usar. Posteriormente se lava con dos porciones de 150 ml. de etanol y finalmente con dos porciones de 150 ml. de agua destilada. La finalidad de estos lavados es eliminar la mayor parte de los compuestos orgánicos y el lavado con agua nos elimina los disolventes orgánicos y sales inorgánicas como cloruro de sodio que se usan en algunas

ocasiones en la parte superior de las columnas. Se deja secar en un filtro buchner durante 12 hr. con la finalidad de eliminar cualquier cantidad de disolvente orgánico que hubiera quedado en la sílice. La eliminación de la mayor parte de los compuestos orgánicos es muy importante para evitar que ocurra una explosión en la etapa posterior de calentamiento en la mufla. Se introduce la sílice en una cápsula de porcelana a 650 °C y se deja a esta temperatura por 2 hr. El tiempo total de calentamiento puede variar de equipo a equipo, lo importante es mantener la temperatura y el tiempo mencionados anteriormente. Después de este tratamiento la sílice puede ser utilizada para la purificación de compuestos\*.

El avance de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (c.c.f.) con cromatoplas de sílica-gel 60 F<sub>254</sub> Merck; el revelado se hizo con una lámpara de luz ultravioleta.

La cromatografía en columna se refiere al uso de sílica-gel 60 (230-400 mesh ASTM) Merck.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y se informan sin corregir.

Los espectros de IR se realizaron en el espectrofotómetro infrarrojo Perkin-Elmer 1320.

Los espectros de RMN se realizaron en un aparato Varian EM-320. La multiplicidad de las señales se indica con las letras minúsculas "s" (singulete), "d" (doblete) y "dd" (doblete de dobletes).

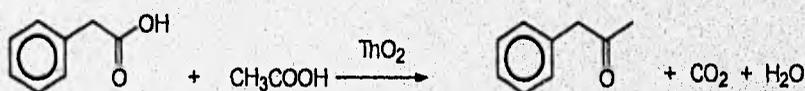
\* Es menester mencionar que el procedimiento anterior, se determinó haciendo diferentes pruebas en el laboratorio, lo cual permitió la presentación de un cartel en el área de Educación dentro del XXIX Congreso de la Sociedad Química de México.

## RESULTADOS Y DISCUSION

La Pirimetamina es comúnmente usada clínicamente en el tratamiento de la malaria, su acción terapéutica está basada en la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR) una enzima crítica para el metabolismo de ácido nucleico y el crecimiento de la célula<sup>31</sup>. Además, provoca la reducción de la biosíntesis de nucleósidos de purina, timidilato y compuestos metilados.

Los datos que se tienen a partir de diferentes series de experimentos demuestran los efectos de fertilidad de la Pirimetamina en los ratones machos. La manera directamente relacionada a la dosis por la cual la fertilidad de los machos, la producción de espermias y el diámetro del tubo seminífero decrecen, apoyan la hipótesis de que la Pirimetamina actúa sobre la espermatogénesis.

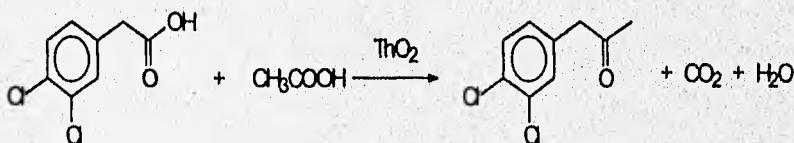
Para sintetizar los derivados de este compuesto se llevaron a cabo algunas reacciones con el fin obtener los diferentes intermedarios involucrados. La primera de ellas fué la síntesis de una metil cetona a partir de dos ácidos carboxílicos, utilizando óxido de torio como catalizador. A continuación se muestran los resultados obtenidos :



PRUEBA	% DE RENDIMIENTO
1	35,3
2	39,8

Se llevó a cabo la primer reacción entre los ácidos fenil acético y acético con el catalizador de torio; es importante señalar que ésta fué solo una prueba para observar la eficiencia del catalizador, el equipo y también que tan factible es llevar a cabo dicha reacción mediante éste método, ya que la materia prima original (ácido 3,4-Diclorofenil acético) es de alto costo y fué conveniente hacer primero todos los ajustes necesarios para tratar de obtener el mayor rendimiento. Se tomó una cromatoplaça al final de la reacción y como se esperaba, se observó que el producto obtenido (la cetona) tenía un Rf mayor que la materia prima ya que la cetona es un producto menos polar que los ácidos y por lo tanto corrió más en la placa. Después de purificar por cromatografía en columnna se obtuvo un aceite ligeramente amarillo el cual se caracterizó por espectroscopía de Infrarrojo donde tenemos la señal más importante en  $1714\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a las vibraciones de alargamiento del enlace C=O de carbonilo. (Espectro 1 del apéndice A)

Tomando en cuenta la información del primer experimento y haciendo todos los ajustes necesarios en el sistema, se llevó a cabo la misma reacción pero esta vez ya se utilizó el ácido 3,4-Diclorofenil acético junto con el ácido acético. A continuación se presentan los resultados obtenidos:



PRUEBA	% DE RENDIMIENTO
1	32.4
2	45.2
3	50.6

Esta vez se utilizó un exceso mayor de ácido acético después de haber introducido la mezcla de ácidos al sistema. Esto se llevó acabo ya que el largo del tubo de reacción era de aproximadamente 50 cm. y se observó que parte del producto quedaba atrapado dentro de éste. La idea de agregar más ácido fué permitir la salida de mayor cantidad de producto. Además la adición de la mezcla de ácidos se hizo lo más lento posible para elevar la eficiencia del equipo.

Al igual que en el experimento anterior, después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un aceite ligeramente amarillo el cual se caracterizó a través de técnicas de espectroscopía. Si analizamos primero la materia prima (ác. 3,4-diclorofenil acético) tenemos por IR la señal de carbonilo en  $1706\text{ cm}^{-1}$  además de una pronunciada banda que corresponde a O-H típica de los ácidos carboxílicos que comienza cerca de  $3350\text{ cm}^{-1}$  y se extiende por encima de toda la región de los enlaces C-H alifáticos. (Espectro 2. Apéndice A). Por Resonancia Magnética Nuclear se observa un singulete a 3.55 ppm ( $\text{CH}_2$ ), un doblete de dobletes a 7.05 ppm que corresponde al protón  $\text{H}^b$  del anillo aromático ( $J_{\text{BC}}=8\text{ Hz}$  y  $J_{\text{BA}}=2\text{ Hz}$ ) un doblete a 7.3 ppm del protón  $\text{H}^a$  ( $J_{\text{AB}}=2\text{ Hz}$ ), un doblete a 7.35 ppm del protón  $\text{H}^c$  ( $J_{\text{CB}}=8\text{ Hz}$ ) y finalmente una señal a 9.7 ppm del O-H la cual desaparece después del intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ . (Espectro 3. Apéndice A). Para el producto obtenido tenemos por IR la señal de  $1720\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a las vibraciones de alargamiento del enlace C=O de carbonilo; las señales que aparecen ligeramente arriba de 3000 corresponden a las vibraciones de -CH de aromático, mientras que la banda de  $2968\text{ cm}^{-1}$  corresponde a -CH alifático; la banda de  $1358\text{ cm}^{-1}$  corresponde al  $-\text{CH}_3$  de  $\text{CH}_3\text{CO}-$ . (Espectro 4. Apéndice A) . En el espectro de RMN se observa un singulete a 2.05 ppm que corresponde al metilo; en 3.55 ppm hay un singulete que corresponde al  $\text{CH}_2$ ; un doblete de dobletes a 6.95 ppm que corresponde al protón  $\text{H}^b$  del anillo aromático ( $J_{\text{BC}}=8\text{ Hz}$  y  $J_{\text{BA}}=2\text{ Hz}$ ), un doblete a 7.2 ppm del

protón H<sup>a</sup> (J<sub>AB</sub>=2 Hz) y un doblete a 7.3 ppm del protón H<sup>c</sup> (J<sub>CB</sub>=8 Hz). (Espectro 5. Apéndice A).

Debido a que los rendimientos obtenidos en el primer experimento no fueron muy altos, se probó otro tipo de reacción para obtener el mismo producto (la metil cetona), esta vez se utilizó metililitio y ác. 3,4 -diclorofenilacético. A continuación se mencionan los resultados obtenidos para la siguiente reacción :



PRUEBA	% DE RENDIMIENTO
1	45.45
2	60.11
3	57.70
4	49.58
5	41.27
6	52.70
7	53.42

En metililitio se produce, como en otros compuestos organometálicos, un desplazamiento de electrones hacia el átomo de carbono, con la formación de un carbanión con un par de electrones libre y un ion litio positivo. En la adición de metililitio sobre la sal de litio del ácido carboxílico el carbanion con su par de electrones no compartido se adicciona al sexteto del anion del ácido carboxílico

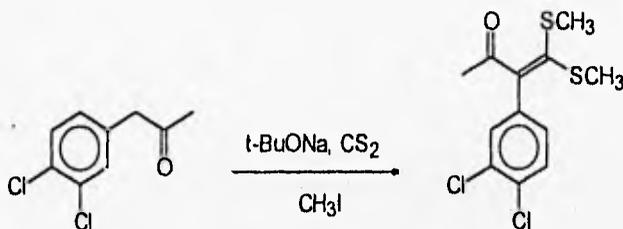
con la formación de un nuevo enlace carbon-carbon y el oxígeno con uno de sus pares electrónicos no compartidos forma un enlace con el átomo de litio. La sal de dilitio del dihidróximetano obtenida de esta forma es hidrolizada por el agua para dar la metil cetona.

Durante la reacción se observó que conforme se agrega la solución de metillitio se lleva a cabo una reacción viva, el éter refluja y se forma un precipitado blanco (sal de litio del ácido). Una vez terminada la adición se puso a reflujar en todas las pruebas para completar la reacción, finalmente se obtiene una solución débilmente opalescente, una vez que alcanzó la temperatura ambiente se agregó agua lentamente con el fin de destruir el exceso de metillitio y que se formara el hidróxido de litio a partir de la sal de dilitio intermediaria del dihidróximetano.

Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un aceite de color amarillo claro el cual se caracterizó obteniendo señales iguales que en el experimento anterior tanto en el espectro de IR como en el de RMN. Solo se presentó un ligero desplazamiento de la banda del carbonilo a  $1718\text{ cm}^{-1}$  que en el otro experimento fué de  $1720\text{ cm}^{-1}$ .

Si comparamos los resultados obtenidos en ambos experimentos se puede ver un ligero incremento en el rendimiento cuando se utiliza MeLi. Si tomamos en cuenta los rendimientos máximos obtenidos para las dos reacciones observamos una diferencia de 9.51% más en la reacción con metillitio, y esto aunado a que toma menos tiempo en llevarla a cabo ya que se utiliza un sistema más simple y la adición es más rápida, se decidió seguir trabajando con este método para la obtención de la cetona.

Teniendo lista la cetona, el siguiente paso involucró la condensación de ésta con la guanidina para la síntesis de la cetona-S,S-acetal de acuerdo a la siguiente reacción:



PRUEBA	% DE RENDIMIENTO
1	45.78
2	42.25
3	36.83
4	29.22
5	48.72
6	35.03
7	50.60

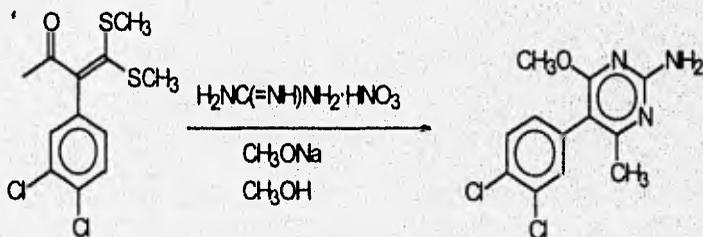
En principio una gran variedad de compuestos metilén activos pueden ser convertidos a los correspondientes S,S-acetales. La reacción de un equivalente de  $\text{CS}_2$  con un equivalente de un compuesto metilén activo como la 3,4-diclorofenilmetil cetona en presencia de terbutóxido de sodio seguida de una alquilación con dos equivalentes de  $\text{CH}_3\text{I}$  nos permitió obtener la cetena-S,S-acetal 1,1-Bis (metilitio)-2-acetil-2-(2,4-diclorofenil)etileno.

Se utilizó tolueno en unas pruebas y en otras benceno como disolvente, el rendimiento máximo obtenido en esta serie de reacciones fué de 50.60% con benceno y 45.78% con tolueno. Además del disolvente se trabajó con DMF ya que favorece la reacción entre el compuesto metilén activo y  $\text{CS}_2$  debido a la

solvatación de los cationes. Una vez formada, se cree que la sal doble es estable excepto cuando un ácido (p.ej. H<sub>2</sub>O) esta presente. El ácido hace reversible la reacción, regresando al compuesto metileno y CS<sub>2</sub>. Por lo tanto la reacción se debe llevar a cabo en disolventes completamente secos<sup>24</sup>.

Después de purificar por cromatografía en columna se obtuvo un aceite de color anaranjado rojizo, el cual también se caracterizó mediante técnicas de espectroscopía. Por Infrarrojo observamos que la banda que apareció en 1720 cm<sup>-1</sup> para el carbonilo de la cetona ahora aparece en 1690 cm<sup>-1</sup> además de que tiene junto un pequeño hombro que corresponde a C=C; arriba de 3000 cm<sup>-1</sup> aparece una banda de CH aromático y en 2994 y 2922 cm<sup>-1</sup> la de alifáticos. (Espectro 6. Apéndice A). Por RMN tenemos un singulete en 2.2 ppm que corresponde a 6H (-SCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; en 2.38 ppm un singulete de 3H para CH<sub>3</sub>CO- y finalmente un doblete de dobletes a 7.1 ppm que corresponde al protón H<sup>b</sup> del anillo aromático (J<sub>BC</sub>=8 Hz y J<sub>BA</sub>=2 Hz), un doblete a 7.36 ppm del protón H<sup>a</sup> (J<sub>AB</sub>=2 Hz) y un doblete a 7.41 ppm del protón H<sup>c</sup> (J<sub>CB</sub>=8 Hz). (Espectro 7. Apéndice A).

Una vez que se preparó la cetona ya teníamos el intermediario para llevar a cabo la ultima etapa de la síntesis de uno de los derivados de la Pirimetamina. En este caso se trata de la alcóxipirimidina 2-amino-4-metóxi-5-(3,4-diclorofenil)-6-metil-pirimidina. La reacción y los resultados se muestran a continuación:



PRUEBA	% DE RENDIMIENTO
1	19.60
2	29.85
3	26.45
4	25.36

Una de las reacciones más útiles y comunmente usadas para la síntesis de pirimidinas, involucra la condensación de un fragmento de 3 carbonos<sup>19</sup> que contengan un grupo carbonilo al final con guanidinas. Se escogió trabajar con una cetena-S,S-diacetal porque son más estables y pueden ser preparadas por métodos más fáciles que sus análogos con oxígeno y además son apropiados precursores para la formación de alcóxi-pirimidinas.

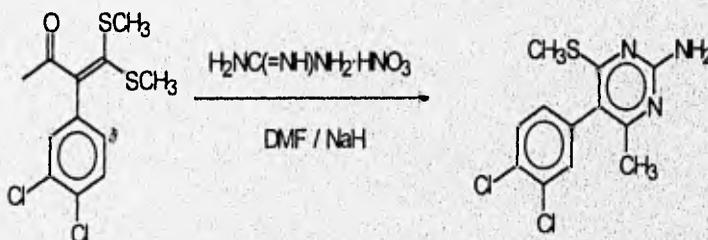
El tratamiento de cantidades equimolares de nitrato de guanidina y la cetena en la presencia de 2 equivalentes de metóxido de sodio (preparados al disolver la cantidad requerida de sodio en la cantidad requerida de metanol) nos dió la alcóxipirimidina en un rendimiento máximo de 29.85%.

El producto se identificó a través de IR, siendo las bandas más importantes las de 3328  $\text{cm}^{-1}$  y 3162  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden a los modos vibracionales asimétricos y simétricos asociados respectivamente del grupo  $\text{NH}_2$  y la de 3498  $\text{cm}^{-1}$  la cual es observada uniformemente en estos compuestos y probablemente se debe a un átomo de hidrógeno amino que permanece no asociado<sup>32</sup>. Además aparece otra banda en 1653  $\text{cm}^{-1}$  la cual es también la región de deformaciones de  $\text{NH}_2$ . Short and Thomson<sup>32</sup> y Brown et al.<sup>33</sup> han asignado esta banda a la deformación interna H-N-H en base a sus experimentos con deuterio. (Espectro 8. Apéndice A). Por RMN tenemos un singulete en 2.2 que corresponde al  $-\text{CH}_3$ .

que está unido directamente al heterociclo; en 3.9 ppm tenemos un singlete que corresponde al metilo de  $-OCH_3$ ; el singlete en 5.28 ppm corresponde a los dos protones de  $-NH_2$  y esta banda desaparece después del intercambio con agua deuterada; finalmente tenemos un doblete de dobletes a 7.12 ppm que corresponde al protón  $H^b$  del anillo aromático ( $J_{BC}=8$  Hz y  $J_{BA}=2$  Hz), un doblete a 7.39 ppm del protón  $H^a$  ( $J_{AB}=2$  Hz) y un doblete a 7.55 ppm del protón  $H^c$  ( $J_{CB}=8$  Hz). (Espectro 9. Apéndice A).

Al final de este procedimiento se obtuvo uno de los derivados de la Pirimetamina, la 2-amino-4-metóxi-5-(3,4-diclorofenil)-6-metil-pirimidina que es un sólido blanco con punto de fusión que corresponde a 201-203°C.

Se llevó a cabo una última reacción para obtener otro más de los derivados, la 2-amino-4-metil-5-(3,4-diclorofenil)-6-metil-pirimidina, la reacción y los resultados se muestran a continuación:



PRUEBA	% DE RENDIMIENTO
1	12.00
2	10.13
3	20.40
4	18.50

La reacción de cantidades equimolares de cetena-S,S-acetal con nitrato de guanidina en DMF caliente con la presencia de 2.5 equivalentes de NaH permitió llegar a la síntesis de la metiltio pirimidina. Además se observó que cuando se utiliza benceno como disolvente el rendimiento es mayor que cuando se usa tolueno. El producto se caracterizó por IR teniendo las bandas más importantes las de  $3298\text{ cm}^{-1}$  y  $3138\text{ cm}^{-1}$  que corresponden a los modos vibracionales asimétricos y simétricos asociados respectivamente del grupo  $\text{NH}_2$  y la de  $3498\text{ cm}^{-1}$  que como se mencionó anteriormente es observada uniformemente en este tipo de compuestos la cual probablemente se debe a un átomo de hidrógeno amino que permanece no asociado; además aparece otra banda en  $1638\text{ cm}^{-1}$  la cual es también la región de deformaciones de  $\text{NH}_2$  (Espectro 10. Apéndice A). Por RMN tenemos un singulete en 2.03 para los tres protones de  $-\text{SCH}_3$ ; en 2.38 ppm tenemos un singulete que corresponde al metilo que está unido en la posición 6 del heterociclo; el singulete en 5.05 ppm corresponde a los dos protones de  $-\text{NH}_2$  y esta banda desaparece después del intercambio con agua deuterada; finalmente tenemos un doblete de dobletes a 7.0 ppm que corresponde al protón  $\text{H}^b$  del anillo aromático ( $J_{bc}=8\text{ Hz}$  y  $J_{ba}=2\text{ Hz}$ ), un doblete a 7.27 ppm del protón  $\text{H}^a$  ( $J_{ab}=2\text{ Hz}$ ) y un doblete a 7.45 ppm del protón  $\text{H}^c$  ( $J_{cb}=8\text{ Hz}$ ). (Espectro 11. Apéndice A).

Se obtuvo el segundo derivado de la Pirimetamina la 2-amino-4-metiltio-5-(3,4-diclorofenil)-6-metil-pirimidina a la cual corresponde un punto de fusión de  $164\text{-}166^\circ\text{C}$ .

El método empleado en las dos últimas reacciones ofrece una síntesis general en una sola etapa para obtener la alcóxi y la metiltio pirimidina a partir de la misma materia prima.

## CONCLUSIONES

Se obtuvieron y caracterizaron los siguientes compuestos:

- **2-amino-4-metóxi-5-(3,4-diclorofenil)-6-metil-pirimidina**
- **2-amino-4-metiltio-5-(3,4-diclorofenil)-6-metil-pirimidina**

No obstante que los rendimientos fueron bajos, se logró determinar una ruta de síntesis para dos compuestos diferentes.

Ahora solo falta conocer los resultados de las pruebas biológicas y en caso de que éstos compuestos sean eficientes reguladores de la fertilidad en el hombre es necesario buscar las formas para llevar a cabo las reacciones con mayores rendimientos.

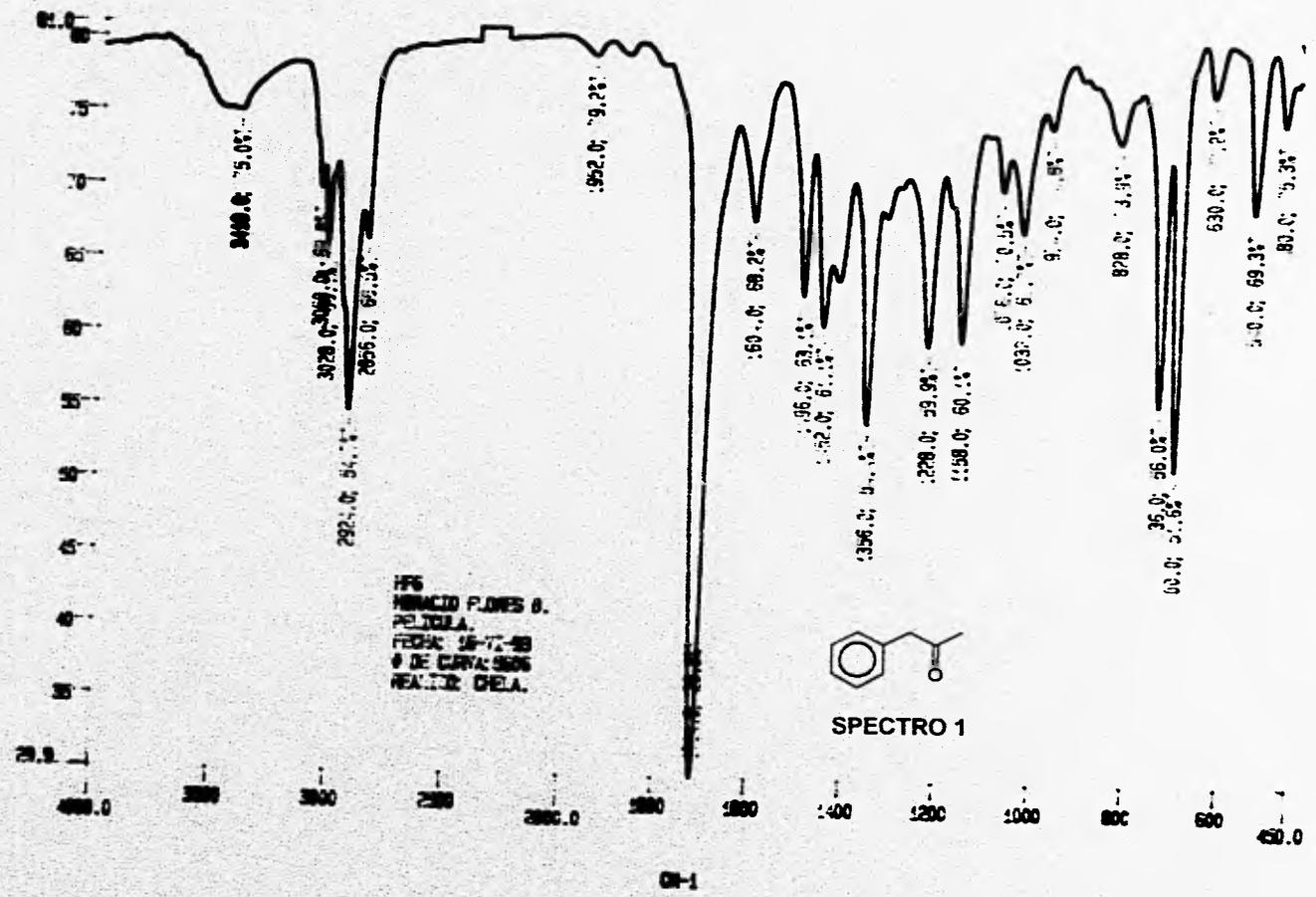
## BIBLIOGRAFIA

- 1) P. Crabbé and L. Cardyn, The time for another world. University Printing Services. University of Missouri-Columbia (1983). <sup>b</sup> Ashford, L. S., Nuevas perspectivas sobre población: Lecciones aprendidas en El Cairo, Boletín de población, Vol. 50, No. 1. (1995).
- 2) M. J. Cosentino, R. E. Pakyz and J. Fried, Proc. Natl. Acad. Sci. **87**, 1431-1435 (1990).
- 3) Russel, Hitchings, J. Am. Chem. Soc. **73**. 3763 (1951), y ref. del propio artículo
- 4) Logemann et al., Ber. **87**. 435 (1954).
- 5) Chase, Walker, J. Chem. Soc. 3518 (1953).
- 6) R. I. Reed, J. Chem. Soc., 4423 (1955).
- 7) E. R. Squibb, J. Amer. Chem. Soc., **17**. 187 (1895).
- 8) Pickard and Kenyon, J. Chem. Soc. **105**. 1124 (1914)
- 9) Radziszewski, Ber. **3**. 198 (1870).
- 10) Young, J. Chem. Soc. **59**, 621 (1891).
- 11) Magidson and Garkusha, J. Gen. Chem. (U.S.S.R.) **11**. 339 (1941).
- 12) Kraft, F. Ber. **12**. 1644, 1668 (1879); *ibid.* **15**. 1687, 1711 (1882).
- 13) C. Tegnér, Act. Chem. Scand. **6**. 782 (1952).
- 14) Gilman, H., and van Ess, P.R. J. Am. Chem. Soc. **55**. 1258 (1933).
- 15) Arens, J. F., and van Dorp, D. A. Rec. Trav. Chim. **65**. 338 (1946).
- 16) K. A. Jensen and L. Henriksen, Acta Chem. Scand. **22**. 1107 (1968).
- 17) A. Thuillier and J. Vialle, Bull. Chim. Soc. Fr. 1398 (1959); *Idem*, *Ibid.* 2187 (1962); *Idem*, *Ibid.* 2194 (1962); *Idem*, *Ibid.* 2182 (1962).
- 18) I. Shahak and Y. Sasson, Tetrahedron Letters **43**. 4207 (1973).
- 19) S. M. S Chauhan and H. Junjappa, Synthesis 880 (1974).
- 20) R. Rastogi, H. Ila and H. Junjappa, J. C. S. Chem. Comm. 645 (1975).
- 21) S. M. S Chauhan and H. Junjappa, Synthesis 798 (1975).

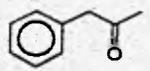
- 22) S. M. S Chauhan and H. Junjappa, *Tetrahedron* **32**. 1779 (1976) y sus propias referencias
- 23) I. Shahak and Y. Sasson, *Tetrahedron Letters* 4207 (1973).
- 24) L. Jensen, L. Dalgaard and S. O. Lawesson, *Tetrahedron* **30**. 2413 (1974).
- 25) N. H. Nilsson, *Tetrahedron*, **30**. 3181 (1974).
- 26) F. C. V. Larsson and S. O. Lawesson, *Tetrahedron*, **28**. 5341 (1972).
- 27) L. Dalgaard, H. K.-Andersen and S. O. Lawesson. *ibid.* **29**. 2077 (1973).
- 28) J. Sandstrom and I. Wennerbeck, *Acta Chem. Scand.* **24**. 1191 (1970).
- 29) P. Yates, T. R. Lynch and D. R. Moore, *Can. J. Chem.* **49**. 1467 (1971).
- 30) D. Seebach and R. Burstighaus, *Synthesis* 461 (1975).
- 31) C. A. Awoniyi, V. Chandrashekar, B. S. Hurst, W. K. Kim and W. D. Schlaff, *J. Androl.* **14**. 174 (1993).
- 32) L. N. Short H. W. Thompson, *J. Chem. Soc.* 168 (1952).
- 33) D. J. Brown, E. Hoerger and S. F. Mason, *J. Chem. Soc.* 4035 (1955).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

71

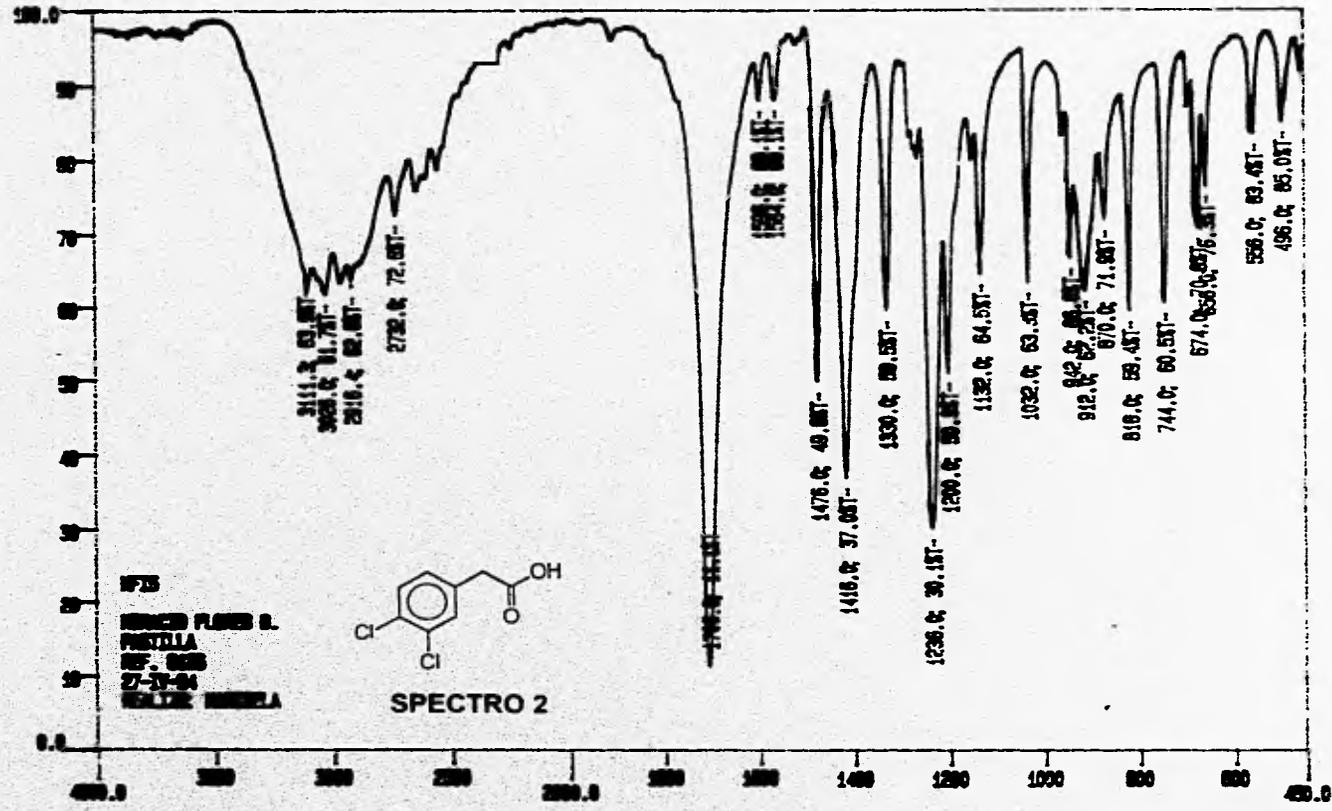


FR  
MORCADO FLORES O.  
PELICOLA  
FESCA 18-72-88  
# DE CRYSTAL 9806  
REALIDAD CHELA.

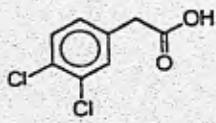


SPECTRO 1

24



73  
PREPARED FROM P.  
FUSILLA  
REF. 1000  
27-10-66  
M.L.T. 1000



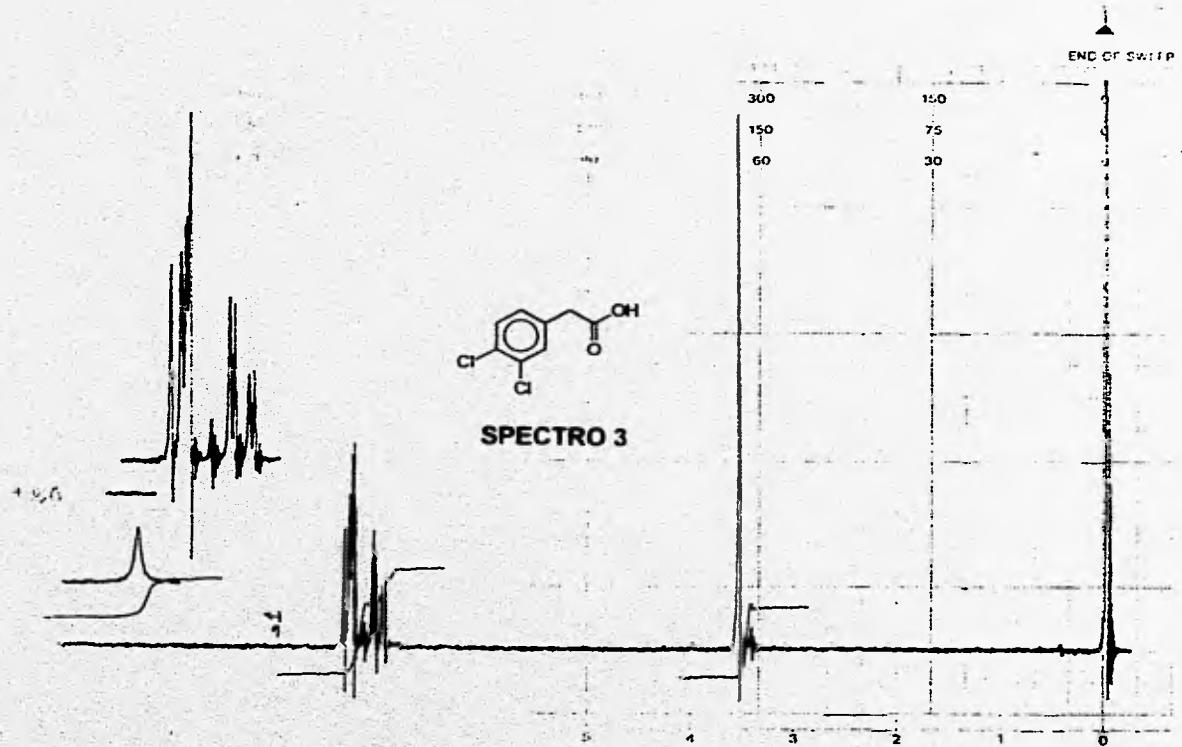
SPECTRO 2

Q1

PRINTED IN U.S.A.

PART NO. 23888-01

varian instrument division palo alto california



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

1000

1000

0.65

0.65

5

min MICELUS

4

SAMPLE 2

OPERATOR *Alf...*

10

0

TMS

REF-7

DATE 1-2-74

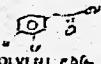
0/1

3

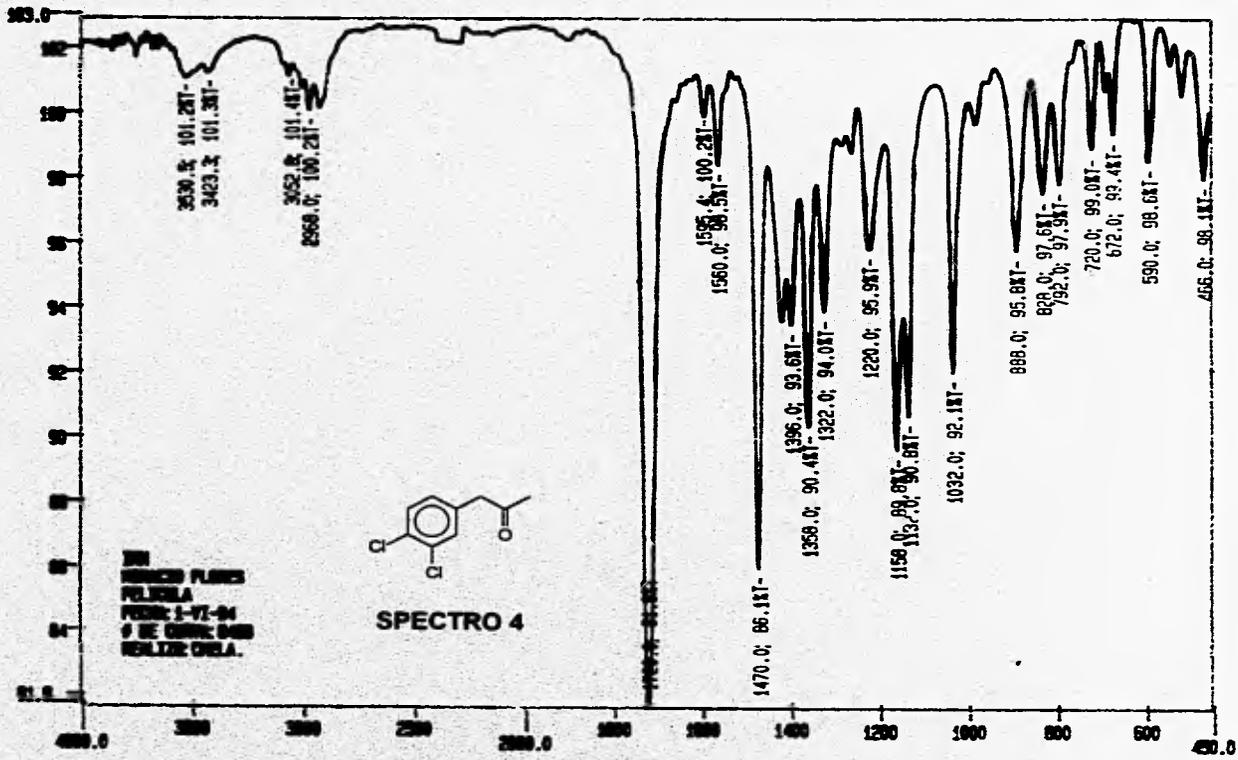
0

SOLVENT CDCl<sub>3</sub>

SPECTRUM NO. 12113



4



IR SPECTROSCOPY  
FILM  
FROM 1-71-84  
BY CHEM. LAB.  
REALIZ CHEL.

**SPECTRO 4**

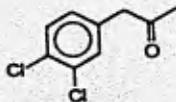
PRINTED IN U.S.A.

PART NO. 89-000-02

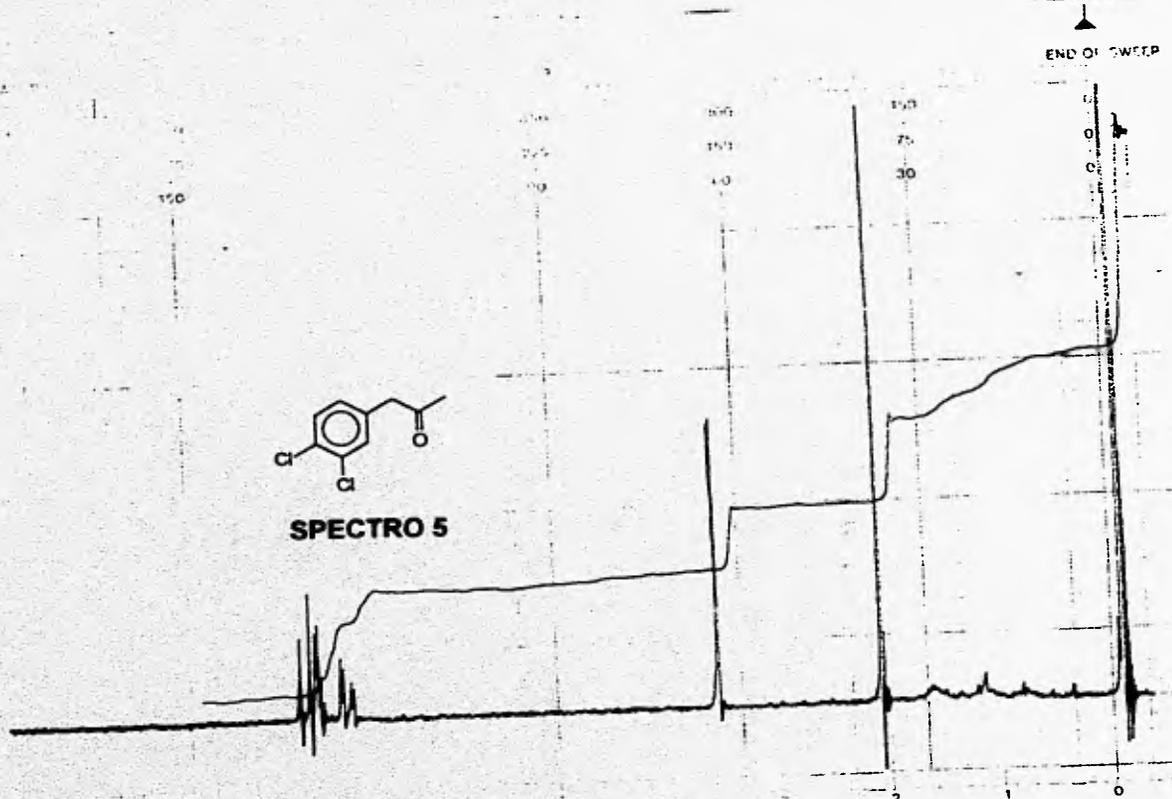


varian instrument division

palo alto, california



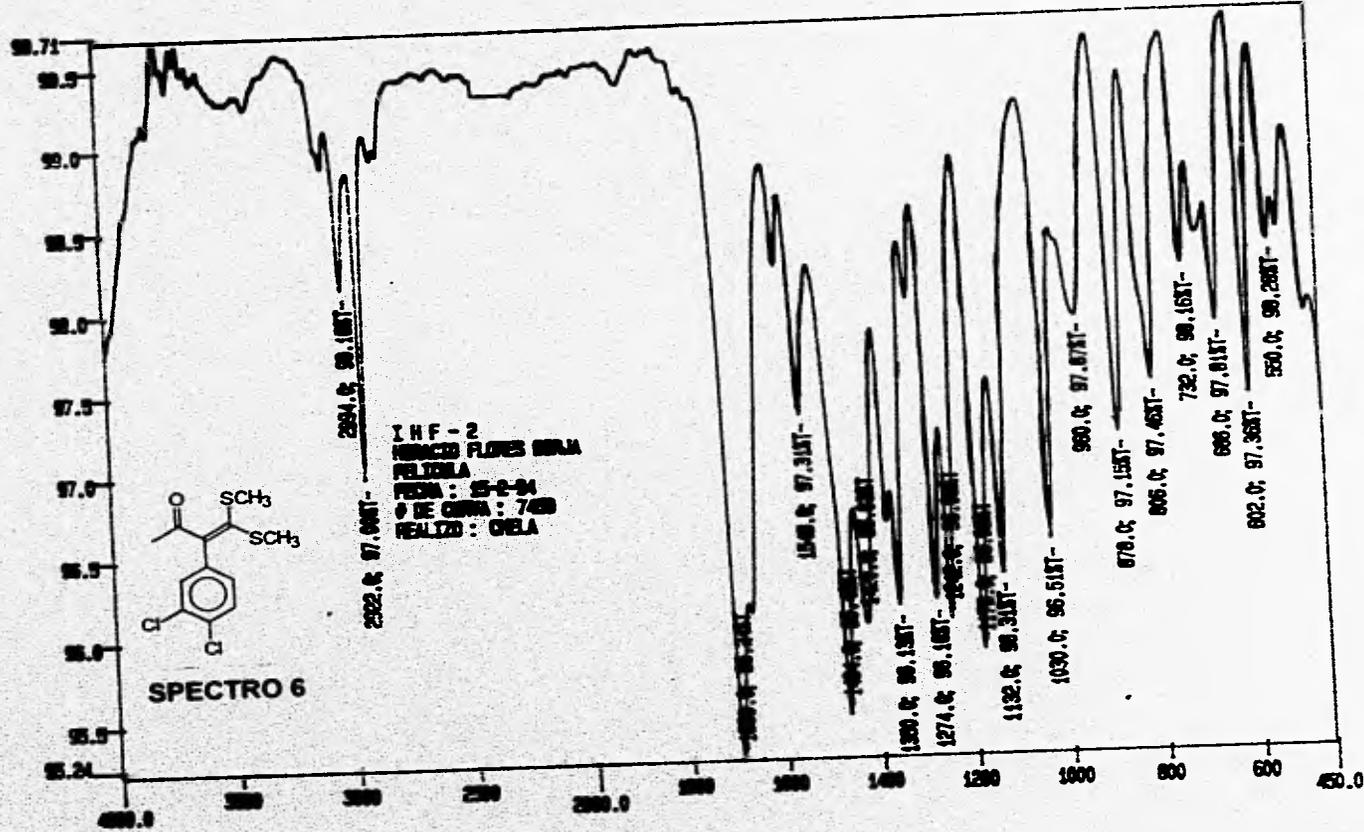
SPECTRO 5



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

FOCUS	SPECTRUM AREA	1.5 x 10 <sup>6</sup>	5	MODE	NUCLEUS	<sup>1</sup> H	SAMPLE	1-(2,4-dichlorophenyl)ethan-1-one	OPERATOR	Jane	
LEN	FILTER	0.65	10	1400	ZERO REF	T.M.S	DATE	2/16/63			
PHASE	DRY POWER	0.65	0	1000	SAMPLE CLAS	A	SOLVENT	CDCl <sub>3</sub>			
										SPECTRUM NO.	18142

ST

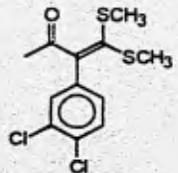


IHF-2  
INSTRUMENT FLORES ORMA  
FECHA: 15-2-94  
O DE CUBA: 7400  
REALIZO: OIELA

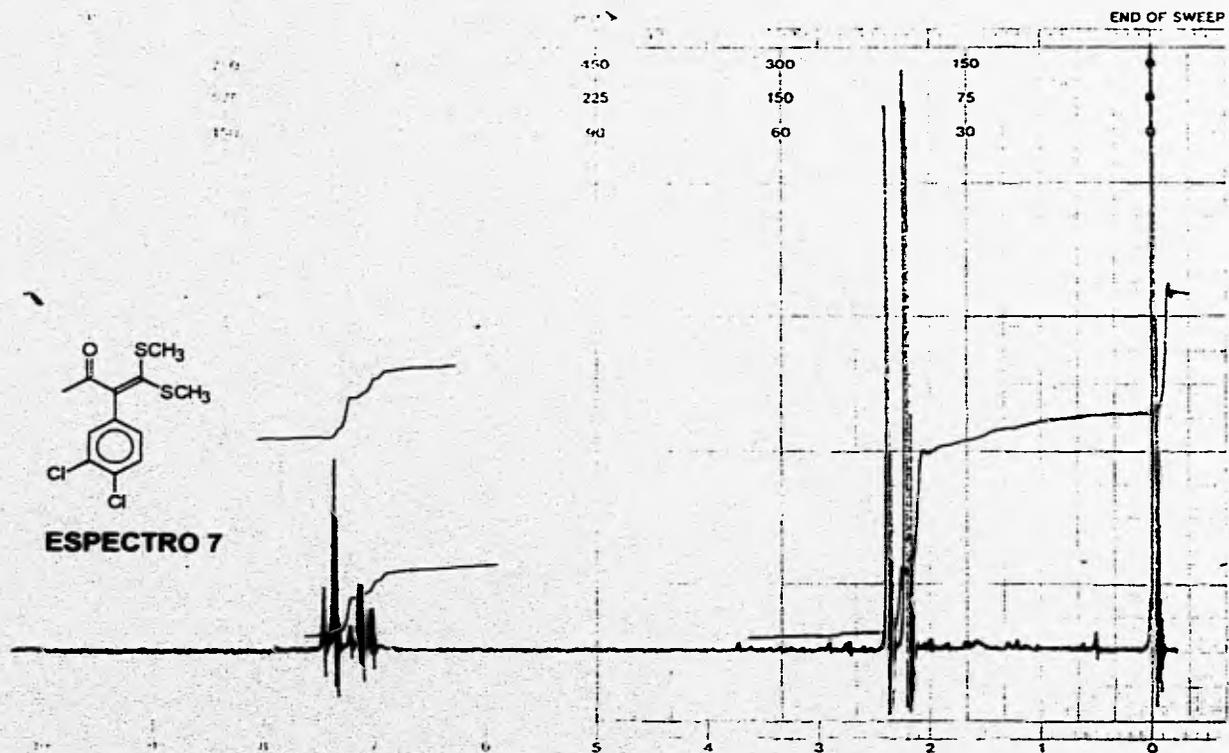
MODEL 5000

PAR 50 415 3 32

Varian Instrument Division

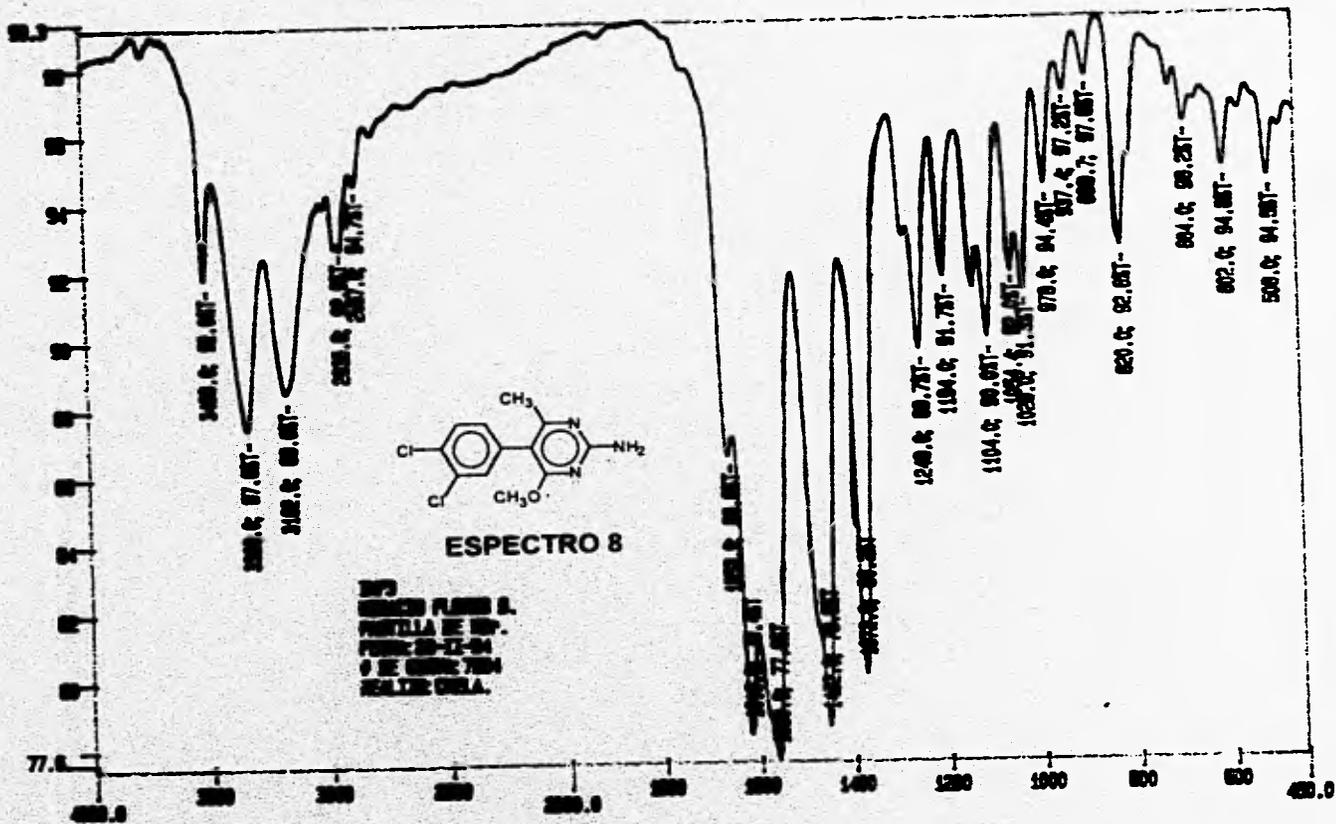


ESPECTRO 7



LOCK	ON	SPECTRUM NAME	2-100	TIME	5	NUCLEUS	<sup>1</sup> H	SAMPLE	2,4-DIC	OPERATOR	Alfonso
LOCK	OFF	SCALE	0.05	SWEEP RATE	10	ZERO REF.	TMS			DATE	7-Feb 77
DECOUPL	OFF	INTEGRATION	0.95	START SWEEP	0	SAMPLE TEMP.	A	SOLVENT	CDCl <sub>3</sub>	SPECTRUM NO.	A 107

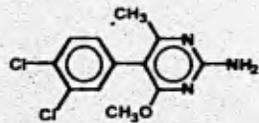
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



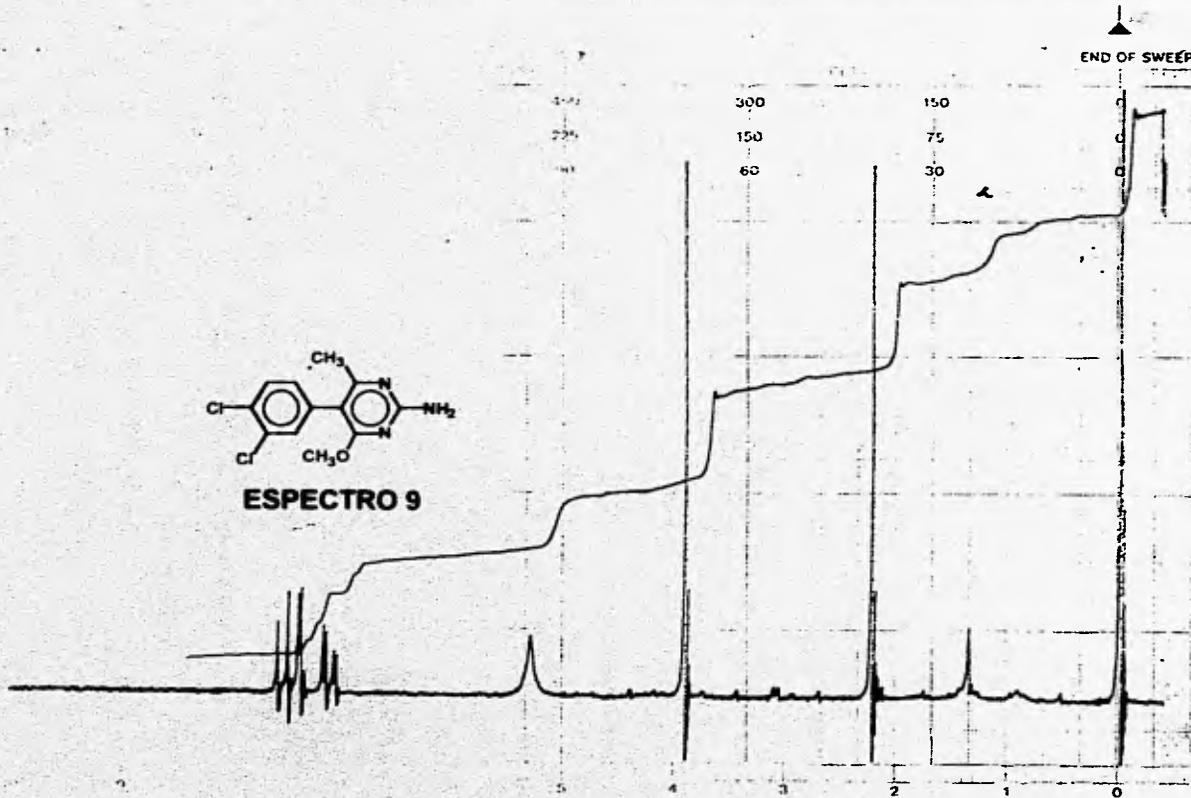
MADE IN U.S.A.

VARIAN INSTRUMENT DIVISION

varian Instrument division Palo Alto, California



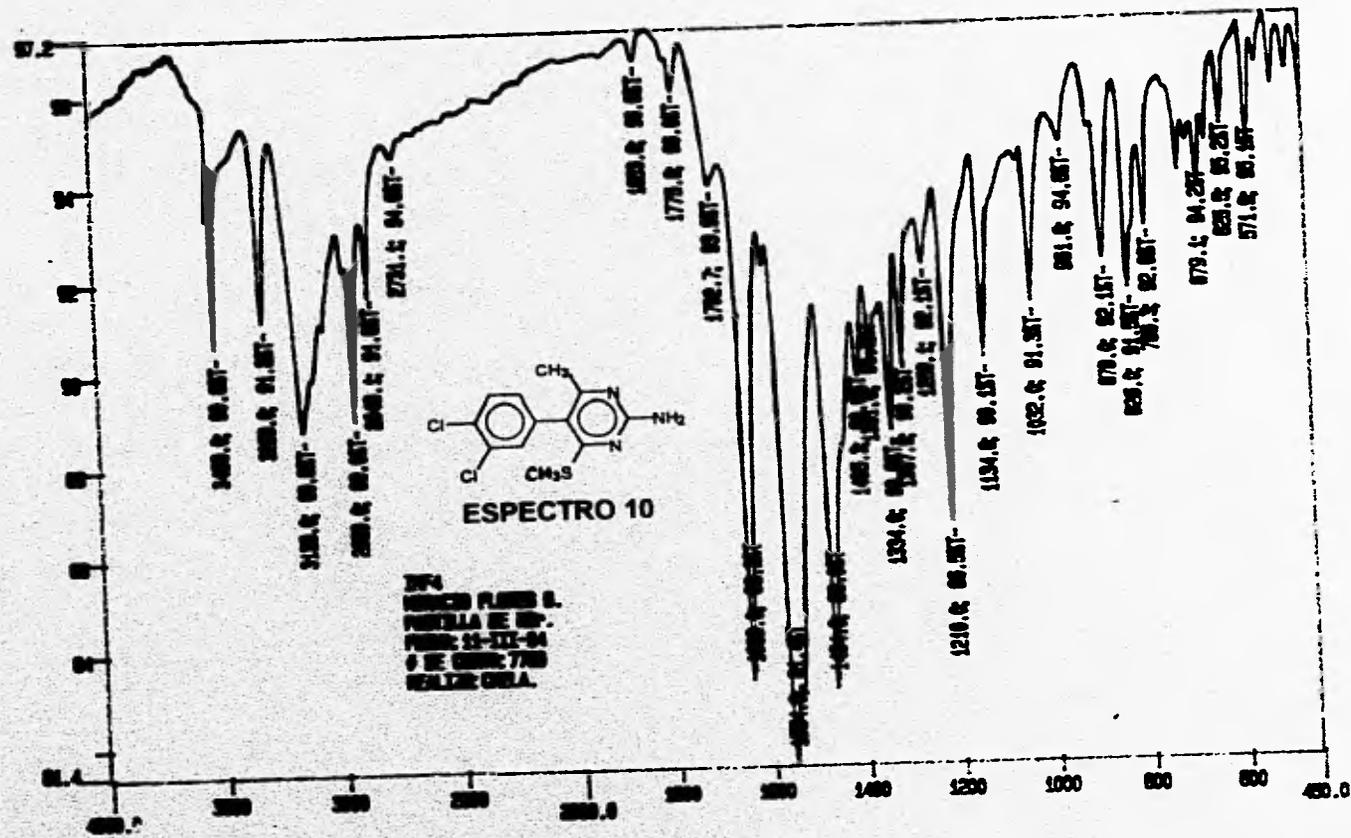
ESPECTRO 9



INSTRUMENT	MODEL	1A x 100?	SCALE	5	NUCLEUS	<sup>1</sup> H	SAMPLE	Ames Blue	OPERATOR	Swain
PROB	FREQ	C 65	TIME	10	ZERO REF.	TMS	CONC	0.1M	DATE	2/10/54
TEMP	SOLVENT	C 65	INTEGRATION	0	SAMPLE CONT.	A C	SOLVENT	CDCl <sub>3</sub>	SPECTRUM NO.	1150

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

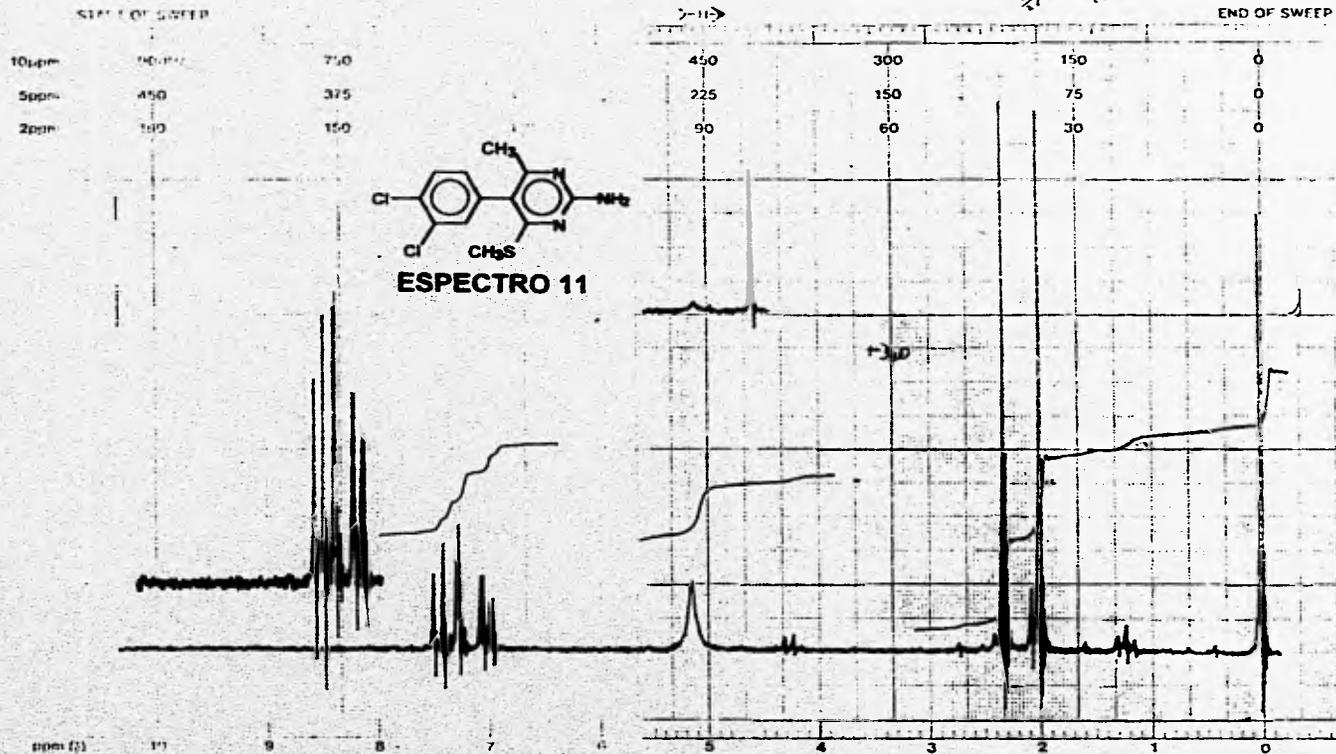
27



PRINTED IN U.S.A.

PART NO. 150000 02

varian instrument division palo alto, california



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

LOCK POS.  
LOCK POWER  
DECOUPL. POS.  
DECOUPL. POWER

ppm SPECTRUM AMPL. 1x 1000 / 35000  
mG FILTER 0.05  
mG RF POWER 0.05

5 min NUCLEUS <sup>1</sup>H  
10 ppm ZERO REF. TMS  
0 ppm SAMPLE TEMP. R C

SAMPLE: 2-mercapto-5-(2,4-dichlorophenyl)pyrazole  
H<sub>2</sub>O  
SOLVENT: CDCl<sub>3</sub>

OPERATOR: R. G. ...  
DATE: 29-III-74  
SPECTRUM NO. 1323